



FEP FACULDADE DE ECONOMIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado em Economia e Gestão da Inovação

**A Inovação na Indústria Farmacêutica: Impacto da
Queda das Patentes e da Concorrência dos Genéricos**

Rui Filipe Garcia Gonçalves

Orientador: Professor Doutor Argentino Pessoa

Setembro de 2016

Breve nota biográfica sobre o autor

Rui Filipe Garcia Gonçalves nasceu a 14 de Julho de 1980, em Guimarães, vive no Porto e trabalha na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Concluiu a Licenciatura em Química - Ramo Química Analítica em 2005 pelo Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

De 2006 a 2015 exerceu a função de Assistente-Técnico no Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Em 2011 concluiu o Mestrado em Química - Ramo Química Orgânica e Produtos Naturais, concluído em 2011, pelo Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

Atualmente, é Técnico Superior no Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

Agradecimento

Fazer um trabalho de investigação numa área completamente diferente da área original que provenho não foi uma tarefa fácil, no entanto os conhecimentos e a experiência adquirida foram muito gratificantes. Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos aqueles que me apoiaram ao longo deste Mestrado e da elaboração da dissertação. Ao Professor Argentino Pessoa devo o meu sincero agradecimento por todos os conselhos, toda a disponibilidade e compreensão demonstrada ao longo do trabalho desta dissertação. Sei que não é fácil orientar alguém que provém de uma área muito diferente da economia, mas a serenidade e compreensão demonstradas facilitaram muito esta minha caminhada.

Ao Professor Mário Rui Silva, na qualidade de Diretor do Mestrado, agradeço por me ter permitido frequentar este Mestrado e agradeço a organização estrutural do plano de estudos que muito me enriqueceu tanto a nível académico como a nível profissional.

A todos os meus Professores que lecionaram as disciplinas do Mestrado o meu obrigado por todo o conhecimento e experiências partilhadas, que fizeram com que o meu interesse por esta área se tornasse maior.

A todos os meus colegas de Mestrado quero agradecer todas as experiências partilhadas e companheirismo que muito facilitou e enriqueceu o percurso ao longo destes últimos dois anos.

Por fim, à minha família, especialmente à minha esposa Clara, por toda a força que me dão e pelo encorajamento que me transmitem.

Resumo

A posição de monopólio temporário e a vantagem competitiva inerente de uma patente permitem recuperar o investimento em investigação e desenvolvimento (I&D), gerar receita e simultaneamente incentivar uma contínua aposta na inovação. O modelo de negócio da indústria farmacêutica é baseado na I&D e não seria economicamente viável se os seus produtos não fossem patenteados.

Desde 2006, um conjunto de lucrativos medicamentos deixou de ter proteção e começou a competir com medicamentos genéricos. Este fenómeno ficou conhecido como “queda de patentes”. Este trabalho teve como objetivos analisar o efeito destes dois cenários na capacidade inovadora de 3 empresas farmacêuticas, a Pfizer Inc., a Amgen Inc. e a Teva Pharmaceutical Industries Limited, e detetar quais as estratégias utilizadas para manter as receitas. Para tal foram usados vários indicadores de inovação baseados nos manuais de Oslo e Frascati e no “Innovation Union Scoreboard”.

Os indicadores demonstram que a Pfizer não é uma empresa inovadora e as estratégias usadas passaram sobretudo por fusões e aquisições. Já a Amgen é bastante inovadora pois lançou mais novos medicamentos provenientes de I&D interna, obtendo o maior retorno do investimento em I&D (44 %). Nos últimos 12 anos a empresa mais que duplicou as receitas, sendo os novos produtos lançados responsáveis por cerca de 50% (média dos anos analisados) do total das receitas. Os resultados dos indicadores obtidos para a Teva foram espectáveis. Por ser uma empresa produtora e distribuidora de medicamentos genéricos não se supunha que fosse inovadora no que respeita ao desenvolvimento de produto. Contudo, nos últimos anos o investimento em I&D tem aumentado.

Segundo a classificação usada no “Innovation Union Scoreboard” apenas para a inovação de produto, a Amgen Inc. é então líder de inovação, a Pfizer Inc. é atualmente seguidora da inovação e a Teva Pharmaceuticals Industries Limited é inovadora modesta.

Palavras-chave: Patentes, Inovação, Indústria Farmacêutica

Abstract

The temporary monopoly position and competitive advantage inherent to a patent allows recovering investment in research and development (R&D), generating revenue and simultaneously encouraging an on-going commitment to innovation. The pharmaceutical industry business model is based on R&D and would not be economically viable if its products were not patented.

Since 2006, a number of lucrative drugs lost patent protection and began to compete with generic ones. This phenomenon became known as the "patents cliff." This study aimed to analyse the effect of these two scenarios in the innovative capacity of 3 pharmaceutical companies, Pfizer Inc., Amgen Inc. and Teva Pharmaceutical Industries Limited, and the strategies used to maintain its revenues. Several innovation indicators based on the Oslo and Frascati manuals and the "Innovation Union Scoreboard" were used. for this purpose

The indicators show that Pfizer is not an innovative company and the strategies used passed mainly through mergers and acquisitions. Amgen is quite innovative, as launched more new medicines from internal R&D, obtaining the highest return on investment in R&D (44%). In the last 12 years the company has more than doubled revenues, and new product introductions account for about 50% (average of the years analysed) of total revenues. The results of the indicators obtained for Teva were expectable. As a producer and distributor of generic drugs was not supposed to be innovative with regard to product development. However, in recent years investment in R & D has increased.

According to the classification used in the "Innovation Union Scoreboard" only to product innovation, Amgen Inc. is a innovation leader, Pfizer Inc. is currently a innovation follower and Teva Pharmaceuticals Industries Limited is a modest innovator.

Keywords: Patents, Innovation, Pharmaceutical Industry

Índice Geral

Breve nota biográfica sobre o autor	iii
Agradecimento	v
Resumo.....	vii
Índice de Tabelas	xiii
Índice de Anexos	xiii
Índice de Figuras.....	xiii
Abreviaturas.....	xvii
Introdução	19
Enquadramento: Crescimento Económico e Inovação	19
A “queda de patentes” e sua implicação na indústria farmacêutica.....	21
Capítulo 1. A Inovação	23
1.1. Invenção, Inovação e Difusão.....	23
1.2. Tipos e impacto da Inovação.....	26
1.3. A Inovação na indústria farmacêutica	30
1.4. A medida da inovação na indústria farmacêutica.....	31
1.4.1. Patentes	31
1.4.1.1. Objetivos, vantagens e desvantagens de um Sistema de Patentes.....	32
1.4.1.2. O valor de uma patente	34
Capítulo 2. A indústria farmacêutica.....	35
2.1. Características tecno-económicas	35
2.2. Estrutura de mercado	35
2.3. I&D e patentes na indústria farmacêutica.....	37
Capítulo 3 - Metodologia	41
Capítulo 4 - Resultados e Discussão	45
4.1. Pfizer Inc.	45
4.2. Amgen Inc.	55
4.3. Teva Pharmaceutical Industries Limited.....	66
5. Conclusões	75
Bibliografia consultada.....	79
Anexos	87

Índice de Tabelas

Tabela 1. Vendas globais em risco por expiração de patentes.....	39
Tabela 2. Aquisições levadas a cabo pela Pfizer Inc.....	49
Tabela 3. Novos produtos da Pfizer Inc. autorizados para comercialização pela FDA.	51
Tabela 4. Aquisições levadas a cabo pela Amgen Inc..	60
Tabela 5. Novos produtos da Amgen Inc. autorizados para comercialização pela FDA.	62
Tabela 6. Aquisições levadas a cabo pela Teva Pharmaceutical Industries Limited.	69
Tabela 7. Novos produtos da Teva Pharmaceutical Industries Limited autorizados para comercialização pela FDA.	71

Índice de Anexos

Tabela A. 1. Receitas dos produtos mais vendidos pela Pfizer Inc..	89
Tabela A. 2. Receitas dos produtos mais vendidos pela Amgen Inc..	92
Tabela A. 3. Receitas dos produtos mais vendidos pela Teva Pharmaceutical Industries Limited.....	94

Índice de Figuras

Figura 1: Modelos de inovação “technology push” e “market pull”	23
Figura 2. Modelo concetual de inovação proposto por Caraça e colaboradores	25
Figura 3. Modelo concetual de inovação proposto pela OCDE	25
Figura 4. Processo de I&D de novos fármacos.....	30
Figura 5. Desagregação geográfica (maiores mercados) das vendas de novos medicamentos lançados durante o período de 2010-2014.	36
Figura 6. Despesa em I&D da indústria farmacêutica na Europa, EUA e Japão 1990-2014	37
Figura 7. Datas de expiração de patentes dos principais “blockbusters”	38

Figura 8. Receitas provenientes da venda de produtos farmacêuticos pela Pfizer Inc.....	45
Figura 9. Despesa em I&D da Pfizer Inc..	46
Figura 10. Número de famílias de patentes no período 1995-2015 (Pfizer).....	46
Figura 11. Número de famílias de patentes no período 1995-2005 (Pfizer).....	47
Figura 12. Número de famílias de patentes no período 2006-2015 (Pfizer).....	48
Figura 13. Percentagem dos produtos farmacêuticos mais vendidos e dos novos produtos farmacêuticos nas receitas totais da Pfizer Inc.....	52
Figura 14. Percentagem (%) de cada área de terapêutica no total das receitas da Pfizer Inc.....	52
Figura 15. Percentagem (%) dos produtos provenientes da I&D interna no total das receitas da Pfizer Inc.....	53
Figura 16. Receitas provenientes da venda de produtos farmacêuticos pela Amgen Inc.....	57
Figura 17. Despesa em I&D da Amgen Inc..	58
Figura 18. Número de famílias de patentes no período 1995-2015 (Amgen).....	58
Figura 19. Número de famílias de patentes no período 1995-2005 (Amgen).....	59
Figura 20. Número de famílias de patentes no período 2006-2015 (Amgen).....	59
Figura 21. Percentagem dos produtos farmacêuticos mais vendidos e dos novos produtos farmacêuticos nas receitas totais da Amgen Inc..	63
Figura 22. Percentagem (%)de cada área de terapêutica no total das receitas da Amgen Inc.....	64
Figura 23. Percentagem (%) dos produtos provenientes da I&D interna no total das receitas da Amgen Inc.....	65
Figura 24. Receitas provenientes da venda de produtos farmacêuticos pela Teva Pharmaceutical Industries Limited.....	66
Figura 25. Despesa em I&D da Teva Pharmaceutical Industries Limited.....	67
Figura 26. Número de famílias de patentes no período 1995-2015 (Teva).	67
Figura 27. Número de famílias de patentes no período 1995-2005 (Teva).	68
Figura 28. Número de famílias de patentes no período 2006-2015 (Teva).	68

Figura 29. Percentagem dos produtos farmacêuticos mais vendidos e dos novos produtos farmacêuticos de referência nas receitas totais da Teva Pharmaceutical Industries Limited.....	72
Figura 30. Percentagem (%) de cada área de terapêutica no total das receitas da Teva Pharmaceutical Industries Limited.	73
Figura 31. Percentagem (%) dos produtos provenientes da I&D interna no total das receitas.....	73

Abreviaturas

ADN -Ácido Desoxirribonucleico

CCRm - carcinoma colo-retal metastizado

EFPIA - European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations

EU - União Europeia

EUA - Estados Unidos da América

FDA - Food and Drug Administration

I&D - Investigação e Desenvolvimento Experimental

IFA - Ingrediente farmacêutico ativo

HPT – Hiperparatiroidismo

IPC - International Patent Classification

LLA - Leucemia Linfoblástica Aguda

LDL - Low Density Lipoproteins

NEB - Nova Entidade Biológica

NEM - Nova Entidade Molecular

OCDE - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico

PTI - Púrpura Trombocitopénica Imune

ROI - Retorno do Investimento

SNC -Sistema Nervoso Central

TDAH - Transtorno de Défice de Atenção e Hiperatividade

USPTO - United States Patent and Trademark Office

WIPO - World Intellectual Property Organization

Introdução

Enquadramento: Crescimento Económico e Inovação

O crescimento económico é um dos propósitos mais importantes das políticas económicas e, conseqüentemente, a identificação de fatores que contribuam positivamente para o crescimento é um dos objetivos centrais da análise económica. Atualmente reconhece-se que a inovação é um dos fatores mais importante para o crescimento. Segundo o Manual de Oslo uma inovação é a implementação de um novo ou significativamente melhorado produto (bem ou serviço), ou processo, um novo método de marketing, ou um novo método organizacional em práticas de negócios, no local de trabalho ou nas relações externas (OCDE, 2005).

A inovação ganhou grande destaque com Joseph Schumpeter, por muitos considerado o pai desta área de estudo, no seu trabalho pioneiro (Teoria do Desenvolvimento Económico), e no mais popular (Capitalismo, Socialismo e Democracia) (Schumpeter, 1912, 1942), onde a “destruição criadora” é fundamentada como um fator essencial para o desenvolvimento económico ou crescimento sustentado. De facto, a substituição de velhas por novas ideias, bem como a concorrência que as empresas inovadoras fazem às empresas já existentes são aspetos essenciais da dinâmica económica que eram ignorados pela análise económica do início do Século XX. Schumpeter rejeita a visão da teoria económica de então que se confinava ao estudo do estado estacionário e que não conseguia ir além da determinação do equilíbrio. Com efeito, a introdução da inovação como fator explicativo do desenvolvimento coloca em causa a demonstração efetuada pela teoria do crescimento neoclássica (Solow, 1956) padrão (Figueiredo, Pessoa e Silva, 2008; Pessoa, 2013) de como é que a saída de um estado de equilíbrio é apenas explicada pelo crescimento da população ou por um aumento de poupança (Hall e Rosenberg, 2010).

Solow (1956) no seu trabalho seminal reconhece o papel do progresso tecnológico como uma externalidade ao crescimento no seu modelo económico, mais tarde conhecido como modelo de Solow-Swan (Entezarkheir, 2010; Solow, 1956). Nos anos 80-90 do século passado Romer, Lucas e Rebelo incorporaram o conhecimento nos

modelos económicos de crescimento, tentando desta forma explicar de onde provém o progresso tecnológico que é responsável pelo crescimento económico dos países. Segundo as palavras do próprio Paul Romer, “*o crescimento económico surge da descoberta de novas receitas e da transformação de coisas de baixo valor para configurações de alto valor*”(Romer, 1996), ou seja, da inovação.

A História demonstra que os avanços do conhecimento têm sido responsáveis por muito do desenvolvimento económico. Um novo conhecimento economicamente viável, que leve a uma inovação disruptiva de processo ou de produto, desempenha um papel importante no crescimento económico, no comércio internacional e no desenvolvimento das regiões. Desta forma, é então crucial conseguir medir os “*inputs*” e “*outputs*” do conhecimento, para que se consiga entender melhor o papel exato do conhecimento e da inovação na economia (Acs *et al.*, 2002).

Dada a sua multidisciplinaridade, a inovação tem sido estudada por vários campos da investigação económica como a macroeconomia (contabilidade do crescimento), a organização industrial (as estratégias e interações das firmas inovadoras), as finanças públicas (políticas de encorajamento a inovação no setor privado) ou o desenvolvimento económico (sistemas de inovação e transferência da tecnologia) (Hall e Rosenberg, 2010). Destes estudos resultaram diversos métodos de medição da inovação, que incluem o uso de informação a partir de inquéritos, relatórios e contas de empresas e estatísticas de propriedade intelectual. Estes métodos fornecem um grande número de potenciais medidas de inovação ou indicadores que são usados para posterior análise. Segundo Acs *et al.* (2002), as medidas da mudança tecnológica envolvem tipicamente: (1) uma medida dos “*inputs*” para o processo de inovação, (2) um “*output*” intermediário; ou (3) um “*output*” direto da produção inovadora.

O “*output*” principal que mede a inovação de uma firma é o sucesso desta, daí que geralmente a medição da inovação tenha como “*outputs*” o lucro, o crescimento das receitas, a quota de mercado ou o valor das ações por exemplo, que são nada mais do que “*proxys*” do sucesso (Rogers, 1998, Andrew *et al.*, 2007), sendo também os que têm uma menor tendência para o enviesamento do conjunto dos indicadores usados atualmente. Tendo em conta estes indicadores conclui-se que é portanto mais simples medir a inovação quando corresponde a uma inovação de produto ou serviço, uma vez que os indicadores referidos não capturam a inovação de processo, organizacional ou de

marketing (Hall, 2011).

Os indicadores tradicionalmente usados para medir a inovação na indústria são a Investigação e Desenvolvimento Experimental (I&D) e o número de patentes. A I&D é uma medida atualmente já bem standardizada e harmonizada pelo manual de Frascati e pode ser usada nos vários modelos de I&D, sendo geralmente considerada um “*input*” da inovação (despesa em I&D ou número funcionários de I&D, por exemplo) (OCDE, 2002). As patentes são indicadores de “*outputs*” intermediários, uma vez que são indicadores de criação de tecnologia, contudo não são indicadores diretos do valor económico dessa tecnologia, podendo desta forma o resultado da inovação analisada por este indicador ser sobrevalorizado. No entanto, uma vez que os direitos da propriedade intelectual, como as patentes, são registados em bases de dados centralizadas, é relativamente fácil o acesso a estes dados para elaborar um indicador. Para eliminar a sobrevalorização do uso de patentes como indicador, o “*output*” relacionado com as patentes poderá ser o número de invenções comercializadas (Acs et al., 2002; Gotsch e Hipp, 2014).

A “queda de patentes” e sua implicação na indústria farmacêutica

Inúmeros estudos suportam o uso de patentes como promotores de inovação. Uma posição de monopólio temporário e a vantagem competitiva inerente que uma patente pode fornecer permitem que as empresas que investem em I&D possam recuperar o seu investimento, gerar receita, sendo também simultaneamente um incentivo para uma contínua aposta na inovação. As patentes desempenham um papel essencial na indústria farmacêutica, uma vez que os custos de inovação são muito grandes, ao contrário dos custos de imitação que são muito baixos. Para além destas vantagens, o uso de patentes facilita a difusão da tecnologia, uma vez que a publicação das invenções patenteadas constitui uma rica fonte de informação tecnológica que poderá ser utilizada para estudos futuros que originem novas inovações (OCDE, 2004; Pessoa, 2014). Contudo, este poder de monopólio temporário pode também levantar bloqueios à inovação, uma vez que poderá limitar o acesso ao conhecimento, provocando também um efeito negativo na competitividade, já que o uso de patentes, entre outros, é também uma grande barreira para novos entrantes nesta indústria

(OCDE, 2004; Boldrin *et al.*, 2013).

A partir de 2006, um conjunto de medicamentos que representavam uma parte significativa das vendas de grandes empresas farmacêuticas, captando uma considerável percentagem de mercado, deixaram de ter proteção e começaram a sofrer a concorrência dos medicamentos genéricos. Aquelas empresas perderam, em consequência, uma grande percentagem da sua quota de mercado no valor de muitos mil milhões de dólares. Este fenómeno ficou conhecido como “queda de patentes” (Kenley, 2011). Analisando a “queda de patentes” e o surgimento dos medicamentos genéricos, este estudo procura responder às seguintes questões: a) terá o desenvolvimento de medicamentos genéricos afetado a capacidade inovadora da indústria farmacêutica?; b) quais as estratégias utilizadas pela indústria farmacêutica para combater a “queda de patentes”?

Responder a estas questões implica uma discussão acerca da função das patentes e da sua influência na inovação, bem como das vantagens e desvantagens de um sistema de patentes. Implica, também, estudar os casos de grandes empresas farmacêuticas afetadas pela queda das patentes e pela concorrência dos genéricos e biossimilares para verificar qual a sua influência na inovação destas empresas. Assim, será feita uma análise da reação das mesmas à queda abrupta de vendas de produtos com grande sucesso (“blockbusters”) após a expiração de patente. Não ignorando que a concorrência dos medicamentos genéricos e biossimilares obriga a considerar a dualidade entre o aumento do bem-estar social e a perda de exclusividade, a análise efetuada permite verificar quais as estratégias utilizadas para combater a queda das patentes e a concorrência dos medicamentos genéricos.

Em consequência, a parte restante deste trabalho está organizada em cinco capítulos. No primeiro capítulo faz-se uma breve abordagem aos modelos, tipos e intensidade da inovação e a descrição dos objetivos de uma política de patentes, com especial ênfase na indústria farmacêutica. O segundo capítulo é dedicado às especificidades da indústria farmacêutica. O terceiro explica a metodologia utilizada. O quarto analisa e discute os resultados obtidos. Finalmente, o capítulo quinto apresenta as conclusões. Como é habitual, a dissertação termina apresentando a lista de referências bibliográficas.

Capítulo 1. A Inovação

1.1. Invenção, Inovação e Difusão

Colocar uma invenção no mercado exige muito mais do que ter apenas uma boa ideia. Na década de 50 do século passado, assumiu-se que a inovação era um processo linear que começava com uma invenção científica, passava para a I&D industrial, engenharia e de seguida para a produção para obter um novo produto ou processo (Rothwell, 1992). Este tipo de modelo foi denominado “*technology push*”. Segundo os defensores do modelo “*technology push*”, as invenções resultantes da I&D são a força motriz da inovação, influenciando o mercado e a procura. Já o modelo “*market pull*”, também ele linear, que surgiu na década seguinte, salientava a importância das necessidades do mercado como motor da inovação, sendo os investimentos em I&D e suas invenções orientados para a satisfação dessas necessidades (**Figura 1**) (Hobday, 2005).

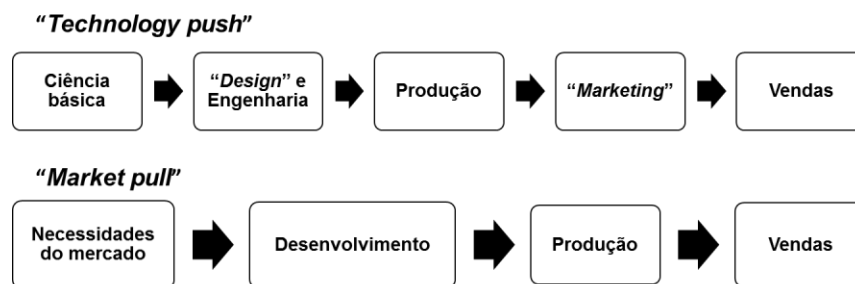


Figura 1: Modelos de inovação “*technology push*” e “*market pull*” (Adaptado de Hobday, 2005).

Na década de 70, surgiram teses que defendiam a interação entre ciência e tecnologia e o mercado, denotando-se já um consenso no que diz respeito à importância dessa interligação para a geração da inovação. Este conceito é nem mais nem menos que um “*catching up*” da teoria à prática, uma vez que reflete uma conceptualização da inovação mais próxima do processo real de inovação numa firma (Rothwell, 1992). A partir da década seguinte, as teorias sobre inovação destacam a integração e o envolvimento simultâneo entre funções e departamentos (marketing, desenvolvimento

de produto, I&D, produção, etc.) de uma mesma firma, assim como entre empresas (“*joint ventures*”, alianças estratégicas), fornecedores, clientes, universidades, institutos de I&D e agências governamentais, o chamado “*networking*” ou criação de redes, como de grande importância para a geração da inovação. A partir dos anos 90, as novas tecnologias vieram aperfeiçoar, facilitar e acelerar as interações e integração entre os vários atores geradores da inovação (Hobday, 2005; Rothwell, 1992). As inovações bem-sucedidas são, portanto, o resultado de atividades variadas como atividades de gestão, marketing, científicas, tecnológicas, organizacionais, financeiras e outras. Todas estas atividades e interações entre os atores participantes formam um sistema complexo (Caraça *et al.*, 2007). Contudo, este sistema complexo é por sua vez influenciado pelo meio ambiente em que está inserido, e o sucesso das inovações estão dependentes desse mesmo ambiente, uma vez que é neste que a inovação é difundida a partir do mercado e outros canais, desde a sua primeira implementação para outros consumidores, mercados, países, regiões, setores e firmas. O processo de difusão, muitas vezes envolve mais do que a mera adoção de conhecimento e tecnologia, uma vez que é também através da difusão de competências, informação que se cria cumulativamente o conhecimento e aprendizagem que será útil para as futuras inovações da empresa e de outras que beneficiaram com a difusão. Sem a difusão, a inovação não terá qualquer impacto económico (OCDE, 2005; Caraça *et al.*, 2007; Kline, 1986). Esta difusão poderá ou não ser condicionada por fatores sociais, políticos e culturais inerentes a esse mesmo ambiente. Desta forma, o papel dos governos na criação de um sistema de inovação que permita a criação de atividades inovadoras é por isso muito importante. Através de regulações, orientações políticas e criação de condições, como por exemplo no que toca à criação de competências do capital humano, no apoio a projetos que criem condições de “*spillovers*” de conhecimento, externalidades positivas e retornos sociais ótimos (Lundvall, 2005; Nelson, 1992; Diniz, 2011), os estados e as regiões poderão influenciar positivamente as atividades de inovação das firmas. Nos modelos conceptuais mais recentes, o descrito no Manual de Oslo e o modelo de Caraça e colaboradores (Caraça *et al.*, 2007; ODCE, 2005), é possível visualizar a importância e as interações entre todos os fatores descritos acima (**Figuras 2 e 3**).

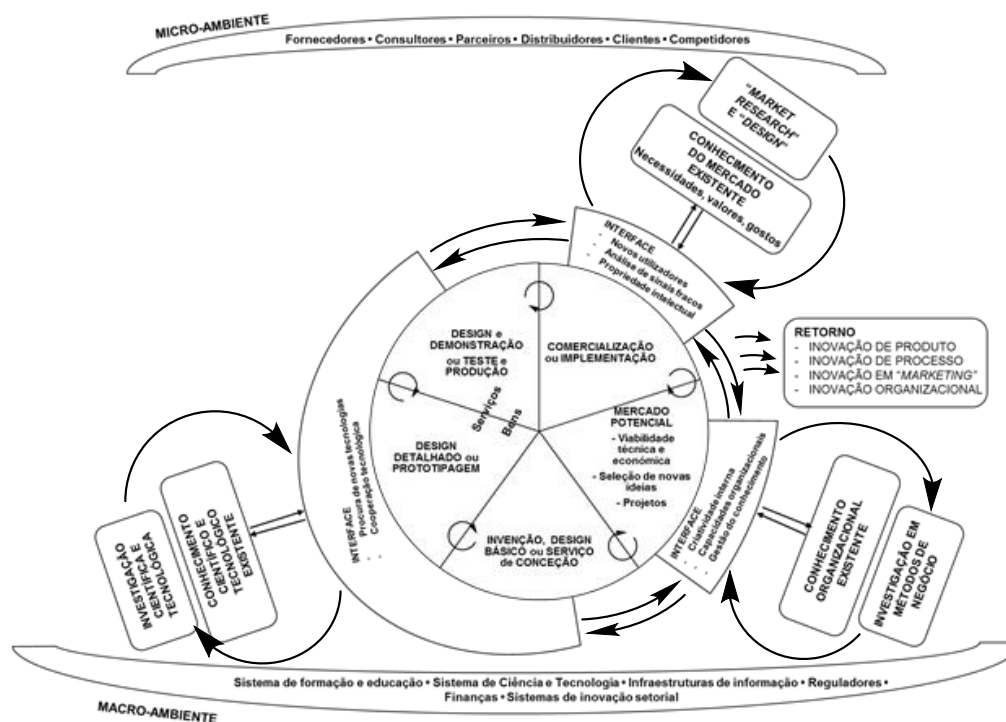


Figura 2. Modelo conceitual de inovação proposto por Carça e colaboradores (Adaptado de Carça et al, 2007).

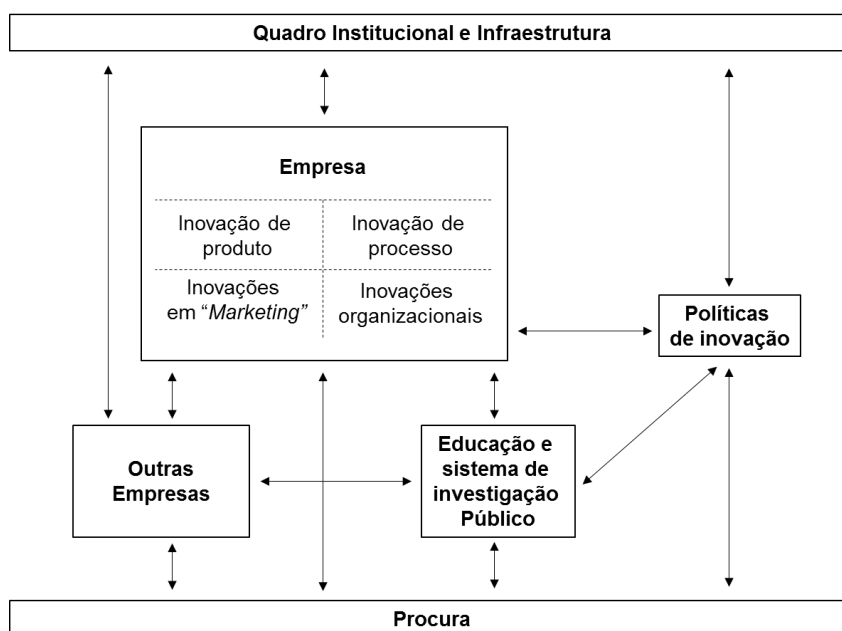


Figura 3. Modelo conceitual de inovação proposto pela OCDE (Adaptado de OCDE, 2005).

Como conclusão, a inovação deve-se a fatores internos a uma firma (I&D, gestão, marketing, recursos financeiros, e outros) mas os fatores externos à mesma (rede de cooperação, instituições governamentais, políticas, cultura, geografia) são também de

crucial importância. Adicionalmente, poder-se-á dizer que a inovação se processa de forma diferente nos vários setores industriais ou de serviços, uma vez que cada setor terá as suas capacidades, as suas especificidades e os seus objetivos. À luz da taxinomia de Pavitt (Pavitt, 1984), num setor baseado na ciência, como a indústria farmacêutica por exemplo, a inovação provém da I&D, do conhecimento codificado, da relação com institutos e universidades, e é normalmente uma inovação de produto e dos processos para reduzir custos na produção desse mesmo produto. Já num setor dominado pelos fornecedores, como a indústria têxtil, a inovação provém essencialmente da relação com os fornecedores, do conhecimento tácito adquirido através do “*learning by doing*” e “*learning by interacting*”, e normalmente o objetivo da inovação é o da redução de custos de produção, uma inovação incremental de processo portanto, assim como inovações ao nível do “*design*” numa tentativa de diferenciação de produtos (Pavitt, 1984; OCDE, 2005).

1.2. Tipos e impacto da Inovação

O manual de Oslo distingue a inovação em 4 áreas distintas: inovação de produto, de processo, marketing e organizacional.

Inovação de produto: é a introdução de um bem ou serviço que é novo ou significativamente melhorado no que diz respeito às suas características ou usos pretendidos. Isto inclui melhorias significativas nas especificações técnicas, componentes e materiais, *softwares* incorporados, facilidade de uso ou outras características funcionais (OCDE, 2005, pag. 48). O termo inovação de produto inclui a introdução de novos bens ou de novos serviços, e estas inovações poderão incluir a introdução de novas tecnologias ou conhecimento ou através de novos usos ou combinações de conhecimento e tecnologias existentes (OCDE, 2005).

Inovação de processo: é a implementação de um novo ou significativamente melhorado método de produção ou de serviço de entrega de produtos finais. Isto inclui alterações significativas nas técnicas, equipamento e/ou *software* (OCDE, 2005, pag. 49).

Inovação de marketing: é a implementação de um novo método de marketing envolvendo mudanças significativas na concepção do produto ou embalagem, no posicionamento do produto, promoção do produto ou preço.

Inovação organizacional: é a implementação de um novo método organizacional nas práticas de negócios da empresa, na organização do local de trabalho ou nas relações externas (OCDE, 2005, pag. 51).

Os tipos de inovação acima referidos são essenciais para qualquer empresa que procure basear a sua competitividade na inovação e, portanto, também para as empresas da indústria farmacêutica. Mas, um outro tipo de inovação, já referido por Schumpeter (1912), o acesso a novas fontes de matérias-primas e produtos semiacabados deve ser também considerado, pois tem uma grande importância no domínio da biotecnologia e, portanto, para as empresas que produzem medicamentos biológicos e biossimilares.

A inovação também pode ser definida quanto ao seu impacto na economia. Freeman e Perez (Freeman, 1988) definem uma taxinomia de inovação distinguindo entre:

Inovações incrementais: ocorrem mais ou menos contínuas numa indústria ou serviço, contudo em diferentes proporções em diferentes indústrias e diferentes países, dependendo de uma combinação de pressões da procura, fatores socioeconómicos, oportunidades tecnológicas e trajetórias. Podem ocorrer não tanto de uma I&D deliberada, mas de invenções e incrementações sugeridas por engenheiros e outros diretamente ligados nos processos produtivos, e da iniciativa de e propostas pelos utilizadores (*“learning by doing”* e *“learning by using”*). Embora o efeito da combinação de inovações incrementais seja importante no crescimento da produtividade, uma inovação incremental isolada não cria efeitos dramáticos, e muitas vezes passam despercebidas e não são registadas. Contudo, os seus efeitos fazem-se sentir no crescimento estável de produtividade, que se reflete na existência de produtos e serviços cada vez mais aperfeiçoados (Freeman, 1988).

Inovações radicais: são inovações descontínuas e são geralmente resultado de esforços de I&D deliberados em empresas e /ou universidades e laboratórios do estado. As inovações radicais estão desigualmente distribuídas por setores e pelo tempo. Quando estas inovações surgem, são importantes para o potencial crescimento de novos

mercados, e para o aparecimento de novos investimentos relacionados com os “*booms*” de crescimento. Estas inovações podem ser um produto combinado, processo ou inovação organizacional. As inovações radicais podem trazer mudanças estruturais, contudo em termos do seu impacto económico agregado são relativamente pequenas e localizadas, a não ser que um “*cluster*” de inovações radicais se forme para fazer crescer indústrias novas e serviços novos. Por exemplo, a indústria dos materiais sintéticos e dos semicondutores (Freeman, 1998).

Os **novos sistemas tecnológicos**, ao contrário das inovações incrementais e radicais que eram inovações elementares, são mais complexas pois são baseadas numa combinação de inovações radicais e incrementais, juntamente com inovações a nível de gestão, e podem afetar várias empresas simultaneamente. Assim, estas inovações afetam vários ramos da economia e podem criar novos setores. A literatura geralmente refere o “*cluster*” de inovações a nível de materiais sintéticos, inovações petroquímicas, as inovações a nível de maquinaria de injeção e extrusão de plásticos em moldes (Freeman, 1988) como exemplos óbvios de novos sistemas tecnológicos. Todavia, os avanços recentes da investigação em genética, bioquímica e biotecnologia permitem a produção de novos sistemas terapêuticos que são na sua essência novos sistemas tecnológicos.

Paradigmas técnico-económicos (revoluções tecnológicas): algumas mudanças nos sistemas de tecnologia têm efeitos tão grandes que provocam uma enorme influência no comportamento da economia como um todo. Uma mudança desta proporção traz com ela muitos “*clusters*” de inovações radicais e incrementais e podem encarnar/incorporar em novos sistemas tecnológicos. Uma característica vital deste tipo de mudança tecnológica é que tem efeitos universais por toda a economia, isto é, não só leva à emergência de novos produtos, serviços, sistemas e indústrias, mas também afeta direta e indiretamente quase todos os ramos da economia (Freeman, 1988).

Cada paradigma tecno-económico está associado a um “*input*” ou conjunto de “*inputs*”, que constituem o fator-chave desse paradigma. São exemplos de fatores-chave a forma de energia (sobretudo o petróleo) que foi determinante para desenvolver o paradigma “fordista” ou da produção em massa, e também o “*chip*” (microeletrónica), associado ao paradigma da informação e comunicação. Fator-chave é denominado como tal por apresentar um conjunto de características que o tornam apto a uma adoção

generalizada, pois ao apresentar custos relativamente baixos e decrescentes e uma disponibilidade (pelo menos aparente) ilimitada dispõe de uma capacidade potencial significativa para ser incorporada em vários produtos e processos produtivos (Freeman, 1988).

Handerson e Clark (Handerson, 1990) interrogaram-se sobre o facto de algumas empresas não conseguirem prever os efeitos devastadores que a introdução de pequenas melhorias na tecnologia (inovações incrementais) provocam no mercado em que atuavam e acrescentaram duas novas dimensões à dicotomia inovação radical-incremental de produto, a inovação arquitetura e a inovação modular, para demonstrar porque algumas das inovações incrementais poderão ter por vezes o mesmo efeito que inovações radicais na competitividade do mercado. O caso clássico que Handerson e Clark demonstram é a Xerox que apesar de ser líder na tecnologia de xerografia não conseguiu prever a perda de quota de mercado provocado por uma miniaturização da fotocopiadora introduzida por concorrentes, que não é nada mais que uma inovação incremental à luz da taxinomia de Freeman e Perez (Handerson, 1990).

De acordo com o modelo de Henderson-Clark uma **inovação incremental** não altera os componentes existentes ou a arquitetura de um produto, como a introdução de um motor mais potente, ou alterações no “*design*” de uma lâmina numa ventoinha. A **inovação modular** exigirá novos conhecimentos para a alteração de um ou mais componentes de um determinado produto, mas o conhecimento arquitetural permanece inalterado, por exemplo a substituição de telefones analógicos por telefones digitais. O oposto da inovação modular é a **inovação arquitetural**, ou seja, a reconfiguração de um sistema estabelecido que liga os componentes existentes numa forma totalmente diferente. Pegando no exemplo anterior da Xerox, a miniaturização de uma fotocopiadora é uma inovação arquitetural. Só quando uma certa inovação revoluciona o conhecimento dos componentes e arquitetura será uma **inovação radical**. Se considerarmos como exemplo a indústria de discos rígidos, a passagem da tecnologia magnética para tecnologia ótica foi uma inovação radical. A introdução do laser na indústria requereu não apenas o conhecimento de novos componentes, mas também uma alteração na configuração de tais componentes dentro de discos rígidos (Handerson, 1990).

Os conceitos acima referidos têm aplicação na indústria farmacêutica na medida em que técnicas recentes como as resultantes da descodificação do genoma humano ou as que permitem intervenções cirúrgicas não invasivas afetam não apenas a qualidade de vida e longevidade dos indivíduos, mas, também, os modelos de negócio das grandes empresas farmacêuticas. De facto, as estratégias a adotar pelas empresas em resposta aos desafios do mercado e às ações dos seus concorrentes não podem ignorar os diferentes tipos de inovação.

1.3. A Inovação na indústria farmacêutica

A indústria farmacêutica talvez seja a indústria em que a I&D desempenha um papel superior no que diz respeito à inovação. Até algumas décadas atrás, a indústria farmacêutica seguia o modelo “*technology-push*”, uma sequência linear de atividades com a I&D à cabeça na descoberta de novas moléculas com interesse terapêutico e em que a molécula mais promissora, após longos testes de eficácia e segurança, passaria depois pelos processos de produção e marketing até ao produto final (Figura 4) (Petrova, 2014).

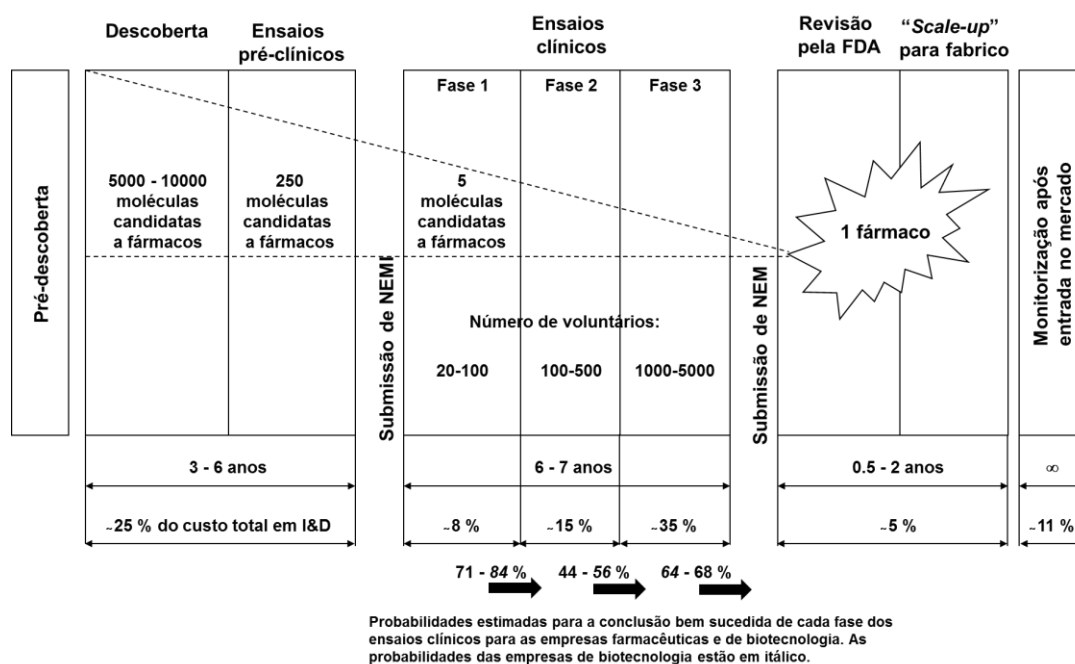


Figura 4. Processo de I&D de novos fármacos (adaptado de Petrova, 2014).

Este processo é bastante moroso e dispendioso, principalmente em I&D, e os riscos são enormes, daí a necessidade de sistemas de apropriabilidade como as patentes. A partir dos anos 70 do século passado, o advento da biotecnologia e o subsequente conhecimento obtido na área da genómica, biologia molecular e outras, alterou o paradigma de descoberta, passando-se de um regime de rastreio aleatório de princípios ativos para um regime racional de pesquisa orientada para o alvo, assim como novas técnicas de rastreamento associadas a tecnologias informáticas e a novos métodos de produção associados à bioengenharia. A nível organizacional, a cooperação com outras empresas, principalmente biotecnológicas, a interação com universidade e institutos públicos e por vezes a terceirização da I&D e produção, é também já uma realidade (Rafols *et al.*, 2014; Petrova, 2014). O “marketing” na indústria é a atividade principal responsável pela difusão das novas inovações, daí que o investimento em “marketing” seja também elevado neste setor (Carvalho, 2007; Petrova, 2014).

As inovações provenientes da indústria farmacêutica são inovações radicais de produto na sua maioria e algumas inovações incrementais, no sentido de aumentar a eficácia, reduzir os efeitos secundários, novas formulações ou novas indicações. Estas inovações incrementais, asseguram a quota de mercado, permitem expandir o mercado para novos pacientes, numa tentativa de aumentar ou, no mínimo, manter, o lucro (Petrova, 2014). Contudo, após várias décadas de crescimento a 2 dígitos, o crescimento da indústria tem vindo a ser menor no século XXI, com um decréscimo de introdução de novos medicamentos no mercado e um aumento de introduções de medicamentos com alterações incrementais. Este facto, a que chamam o “paradoxo da produtividade”, uma vez que os gastos em I&D são cada vez maiores e os resultados são menores, levanta interrogações quanto ao modelo de inovação utilizado por esta indústria (Diniz, 2011; Petrova, 2014).

1.4. A medida da inovação na indústria farmacêutica

1.4.1. Patentes

“Uma patente (ou patente de invenção) é um documento que atribui ao seu titular o direito exclusivo, de duração limitada, de fabricar, utilizar ou alienar uma

invenção, e de, consequentemente, impedir que outros o façam sem o seu consentimento” (Pessoa, 2014: 87-88).

Em troca dos direitos de exclusão, o titular da patente deve divulgar a invenção como parte de um documento de patente que se encontra à disposição do público para consulta. Esta divulgação deve ser tal que uma pessoa com conhecimento suficiente ("perito na arte") poderá reproduzir ou usar a invenção. Embora existam algumas diferenças na forma como ela é interpretada entre a Europa e os Estados Unidos, a divulgação deve ser vista como amplamente útil a terceiros que desejam compreender a natureza da invenção. Apesar de a forma como a inovação é produzida estar protegida pela patente, a ideia subjacente não está. Além disso, a ideia deve ser, e geralmente é, relativamente transparente na divulgação (Rockett, 2010).

De um modo geral, para uma ideia ser “patenteável” será necessário que cumpra três condições: deve ser nova, envolver um passo inventivo e ser capaz de aplicação industrial (Pessoa, 2014). Quanto ao período de proteção atual o padrão internacional é de 20 anos a partir da data de preenchimento (Pessoa, 2014).

1.4.1.1. Objetivos, vantagens e desvantagens de um Sistema de Patentes

Os objetivos fundamentais do sistema de patentes são promover a criação e difusão da tecnologia atribuindo a um inventor um monopólio limitado (tanto em tempo como em objetivo) sobre a invenção na troca de uma publicação completa dessa mesma invenção. Tornar as invenções públicas, para além de permitir a constituição de fontes de informação sobre patentes, fornece também um instrumento global para ser possível conhecer o estado da arte numa dada área (Pessoa, 2014). Contudo, o sistema de patentes pode encorajar como desencorajar a inovação e a difusão, dependendo das condições (OCDE 2004).

Vários estudos empíricos suportam o uso de patentes como promotores de inovação, uma vez que permitem que as empresas que investiram em I&D possam recuperar o seu investimento devido à posição de monopólio temporário e vantagem competitiva que uma patente pode fornecer. As empresas que mais beneficiam com este tipo de sistema são as empresas de biotecnologia, indústria química e farmacêutica, mas

também algumas empresas nas indústrias de maquinaria e de computadores (OCDE, 2004).

Contudo, este poder de monopólio temporário poderá ter um efeito negativo na difusão do conhecimento e na competitividade. O detentor de uma patente poderá definir um preço de mercado bastante superior ao preço de concorrência e limitar o volume total das vendas. Adicionalmente, nos últimos anos têm sido usadas estratégias, em que as empresas fortalecem o seu poder de monopólio ao negociarem com outras empresas com o intuito de bloquear o acesso dos competidores a tecnologias chave, ou evitar ser bloqueado por estes, a chamada “guerra das patentes” (OCDE, 2004).

As patentes podem também levantar bloqueios à inovação, uma vez que limitam o acesso ao conhecimento, que poderá ser mais grave quando este conhecimento é o primário (fundamental), como acontece em áreas tecnológicas emergentes como o *software* e a genética em que existem proteções a invenções básicas. Ora, um inventor que não tem acesso ao conhecimento básico não tem incentivo para continuar a sua investigação (OCDE, 2004).

No entanto, existem também pontos positivos de um sistema de patentes no que diz respeito à competitividade, uma vez que permitem a criação de novas empresas e entrada no mercado. As pequenas empresas podem ombrear com grandes empresas por um lugar no mercado devido ao seu portefólio de patentes. O acesso a financiamento através de “*venture capital*” só será possível se pequenas empresas ou empreendedores singulares tiverem assegurado as suas invenções através de patentes (OCDE, 2004).

Também no que diz respeito a difusão de tecnologia, as patentes são um grande veículo, uma vez que o patenteamento é um meio de revelar uma invenção que de outra forma poderia manter-se em segredo. Por isso, algumas empresas preferem usar outros meios, como o segredo industrial, com receio de fornecer informação aos seus competidores diretos. As patentes podem também ser usadas como um meio para transações de tecnologia nos mercados, podendo ser compradas ou vendidas como títulos de propriedade, ou mais frequentemente, como se usa na indústria farmacêutica, ser sujeitas a acordos de licenciamento, em que se permite o uso de uma tecnologia patenteada em troca de um pagamento de uma comissão ou “*royalty*”. Por último, a difusão da tecnologia tem sido um objetivo de vários governos quando encorajam as universidades a patentear as suas invenções com o objetivo de as licenciar a empresas

privadas que depois as desenvolvem e as comercializam (OCDE, 2004).

1.4.1.2. O valor de uma patente

Muitos modelos capturam a importância de uma inovação patenteada como um valor que é criado para a sociedade. Em alguns modelos é interpretado como valor de mercado privado. Contudo, o processo atual de patenteamento não estabelece uma ligação direta entre o valor comercial e o valor científico ou técnico. O processo de patenteamento e revisão identificam explicitamente o valor técnico e a fonte desse valor, bem como a utilidade da invenção, mas não determinam qualquer tipo de valor monetário. Desta forma, os institutos de patentes não fazem qualquer apreciação no momento de concessão quanto ao valor de mercado de uma patente, uma vez que não tem conhecimento específico para tal, assim como também não fazem desse valor de mercado um critério específico para a concessão de uma patente. Ou seja, a proteção não é adaptada *ex-ante* para o valor de mercado. Quem faz essa avaliação é o promotor da patente, ou seja, uma vez que a obtenção de uma patente envolve altos custos, se o promotor não antecipar nenhum valor comercial com a obtenção de proteção este não a solicita (Cornelli, e Schankerman, 1999, Scotchmer, 1999). A informação que o inventor possui é facilmente revelada pelo seu comportamento. Invenções com grande valor privado são as que são patenteadas e renovadas apesar dos valores crescentes das taxas de renovação. Desta forma pode-se concluir que a proteção contínua de uma patente está relacionada com inovações que têm um grande valor privado (Bessen, 2006).

Capítulo 2. A indústria farmacêutica

2.1. Características tecno-económicas

A indústria farmacêutica faz parte de um setor baseado na ciência caracterizado por uma I&D intensiva que é geralmente interna às empresas. Normalmente, o “*input*” da inovação é a I&D coletiva (Investigação fundamental), sendo muito importante o contacto com universidades (investigação académica) e tendo um nível de qualificação da mão-de-obra muito elevado (Pavitt, 1984).

Uma vez que o setor baseado na ciência, e especificamente a indústria farmacêutica, produzem bens de elevada performance, mas sensíveis ao preço, (i.e., a competitividade faz-se sobretudo ao nível do preço e qualidade), o objetivo da inovação é primeiro desenvolver produtos eficazes, e segundo melhorar continuamente o processo de desenvolvimento, para desta forma reduzir os custos. Neste setor são necessários pelo menos 10 anos para levar um produto ao mercado (PhARMA, 2015), sendo os custos associados muito grandes. Segundo dados de 2016 o custo de I&D de uma nova entidade química ou biológica é de cerca de 2500 milhões de euros (DiMasi *et al.*, 2016), contudo a vantagem competitiva de ser o primeiro a levar ao mercado uma nova droga é a obtenção de lucros consideráveis. Já sendo o terceiro por exemplo significa ter retornos negativos, daí o risco associado neste setor ser enorme. Por esta razão este setor é caracterizado por uma elevada apropriabilidade, sendo as patentes um ativo essencial (Pavitt, 1984, Adams *et al.*, 2008). Os lucros obtidos estão dependentes do número de medicamentos que ainda têm patente. São estes lucros que geram a receita necessária para conduzir o dispendioso processo de um novo medicamento. Para além das patentes, estas empresas investem em marcas e fazem uso extensivo do marketing (Carvalho, 2007).

2.2. Estrutura de mercado

A indústria farmacêutica a nível mundial é dominada por empresas de larga escala, multinacionais, localizadas em sociedades industriais avançadas e vendem os seus produtos por todo mundo. As dez maiores empresas a nível mundial detêm quase

metade do valor do mercado da indústria farmacêutica (medido em receitas) (Carvalho, 2007). Para além das grandes multinacionais e algumas de menor dimensão que se dedicam à I&D, existem outras empresas que fabricam produtos genéricos (produtos sem patente e sem marca). Estas últimas são muito significativas em países como a Índia, China e Brasil (Carvalho, 2007).

Em 2014, a indústria farmacêutica investiu em I&D na Europa cerca de 30500 milhões de euros, contudo tem enfrentado alguns desafios. Para além dos obstáculos regulamentares e a escalada nos custos de I&D, o setor tem sido muito penalizado pelas medidas de austeridade introduzidas pelos governos nos últimos anos em toda a Europa. Estes desafios levaram a uma migração das atividades de I&D para os países emergentes onde o crescimento do mercado se tem sentido, como é caso do Brasil, China e Índia. Em 2014, os mercados chinês e brasileiro cresceram 12,6% e 11,6% respetivamente, o mercado americano teve um crescimento de 12,5%, enquanto o mercado europeu cresceu apenas 2,4% (EFPIA, 2015). Os Estados Unidos da América (EUA) foram responsáveis por 44,5% das vendas farmacêuticas globais em 2014, sendo a Europa responsável por 25,3%. Segundo a IMS Health, 57% das vendas de novos medicamentos lançados no período 2010-2014 ocorreram no mercado dos EUA (**Figura 5**; EFPIA, 2015).

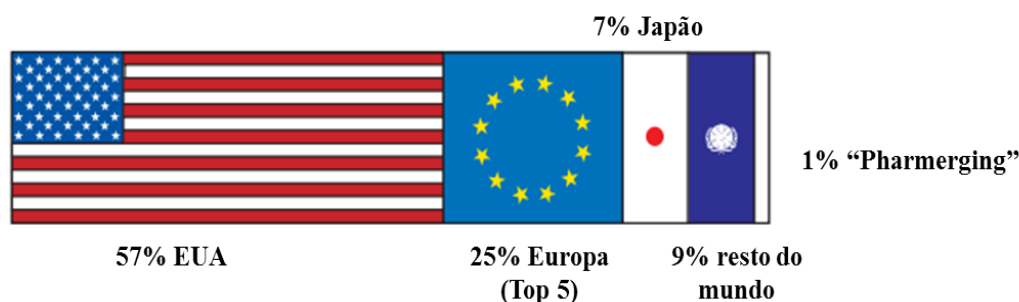


Figura 5. Desagregação geográfica (maiores mercados) das vendas de novos medicamentos lançados durante o período de 2010-2014 (EFPIA, 2015)¹.

¹ Nota: novos medicamentos são todas as novas substâncias ativas comercializadas pela primeira vez no período 2010-2014. Europa (Top 5) diz respeito a Alemanha, França, Itália, Espanha e Reino Unido. "Pharmerging" diz respeito a 21 países classificados pela "IMS Health" como mercados farmacêuticos de grande crescimento (África do Sul, Arábia Saudita, Argélia, Argentina, Brasil, Colômbia, China, Egito, Índia, Indonésia, México, Nigéria, Paquistão, Polónia, Roménia, Rússia, Tailândia, Turquia, Venezuela, Vietname e Ucrânia).

2.3. I&D e patentes na indústria farmacêutica

De acordo com o EUROSTAT, a indústria farmacêutica é o setor de alta tecnologia com o mais alto valor agregado por pessoa empregada, significativamente maior do que o valor médio das indústrias de alta tecnologia e de manufatura. A indústria farmacêutica é também o setor com o maior rácio de investimento em I&D por vendas líquidas. De acordo com o relatório de 2014 da UE, “EU Industrial R&D Investment Scoreboard”, os setores farmacêuticos e da biotecnologia são responsáveis por 18,0% da despesa em I&D mundial (EFPIA, 2015).

No gráfico (**Figura 6**) abaixo encontra-se o investimento em I&D da indústria farmacêutica nos três maiores mercados mundiais (Europa, EUA e Japão) desde 1990.

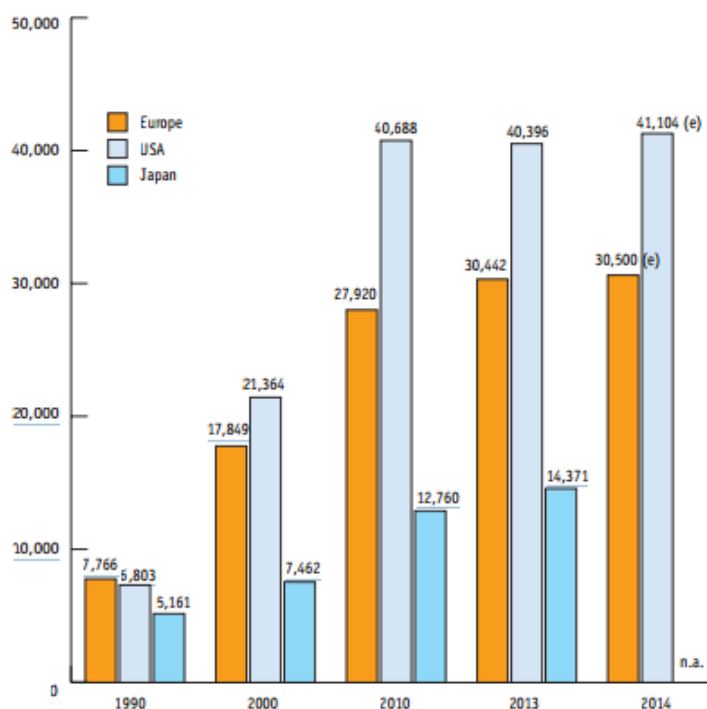


Figura 6. Despesa em I&D da indústria farmacêutica na Europa, EUA e Japão 1990-2014 (dados de 2013; valores: milhões em moeda nacional, Europa: milhões de euros, EUA: milhões de dólares, Japão: milhões x 100 de iens); (e): estimativa (EFPIA, 2015).

Nos últimos anos temos assistido a um fenómeno que, apesar de expectável, tem abalado a indústria farmacêutica, a chamada “queda de patentes”. Desde 2009 que alguns produtos farmacêuticos com um enorme volume de vendas, os chamados “blockbusters” (**Figura 7**), têm perdido o seu poder de monopólio devido à expiração

da patente que protegia do aparecimento de concorrência. Atualmente, os medicamentos genéricos², que são mais baratos que os seus equivalentes originais, representam já 39% do total dos gastos globais em medicamentos, e este valor irá continuar a aumentar uma vez que mais produtos irão perder a sua patente nos próximos anos (IMS, 2011).

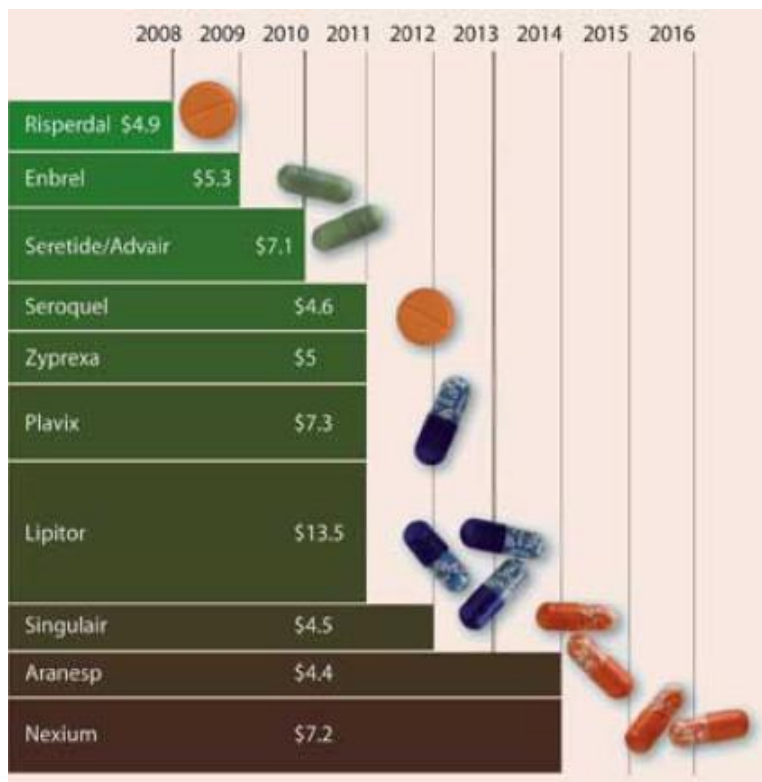


Figura 7. Datas de expiração de patentes dos principais “blockbusters” (valores de 2007 em mil milhões de dólares) (Houlton, 2009).

Os medicamentos genéricos seguem os mesmos padrões rigorosos de produção e controle que os seus equivalentes de referência. De facto, alguns fabricantes de medicamentos de referência produzem atualmente medicamentos genéricos a partir das suas subsidiárias. A principal explicação para uma grande diferença no custo é que fabricantes de medicamentos genéricos têm custos de desenvolvimento baixos. Estes fabricantes não pesquisam nem desenvolvem medicamentos novos, apenas selecionam medicamentos com um histórico comprovado e com grande penetração no mercado. Para além disso, os fabricantes de genéricos investem muito menos em marketing e

² Segundo o Infarmed, medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento original que serviu de referência

aceitam margens de lucro muito baixas porque não têm que recuperar o investimento em I&D (Bakthavathsalam, 2006).

A “queda de patentes” e a concorrência por parte dos medicamentos genéricos aumenta o bem-estar social, uma vez que, segundo dados do IMS, estima-se que a população dos países desenvolvidos irá poupar cerca de 120 mil milhões de dólares nos próximos cinco anos (IMS, 2011). As empresas de biotecnologia estão também a enfrentar concorrência crescente dos biossimilares (medicamento biológico³ similar) embora a sua adoção ainda seja limitada (IMS, 2011).

A concorrência dos medicamentos genéricos e biossimilares veio diminuir as receitas dos medicamentos de referência (**Tabela 1**) e por consequência a disponibilidade de investimento em I&D para o desenvolvimento de novos medicamentos (Loa e Naraharisettib, 2014).

Tabela 1. Vendas globais em risco por expiração de patentes (em mil milhões de dólares).

	2011	2012	2013	2014E	2015E	2016E	2017E	2018E
Vendas totais em risco	32,6	54,0	34,3	38,7	47,5	38,8	32,6	35,8
Vendas perdidas ou perdas estimadas	17,0	38,2	38,2	29,1	24,0	17,0	15,6	17,4
Vendas substituídas	36,0	47,0	26,8	54,2	58,4	60,4	62,9	58,6
Vendas globais medicamentos prescritos e sem prescrição	763,5	751,1	753,0	785,5	827,0	872,5	918,6	961,9

Dados de Março de 2015; E: estimativa

Fonte: The SmartCube Global research Analysis

Existem muitos estudos que demonstram a relação positiva entre I&D, patentes e inovação, tanto a nível industrial como ao nível dos estados (Acs *et al.*, 2002), e como

³ Entendendo-se por medicamento biológico, aquele cuja substância ativa é obtida ou derivada de um organismo vivo. São exemplos deste tipo de substâncias ativas a insulina ou a hormona do crescimento (fonte: Infarmed).

já foi referido atrás, a I&D e o sistema de patentes são muito importantes para a indústria farmacêutica. Com I&D é possível produzir medicamentos inovadores e com o sistema de patentes é possível recuperar os custos do desenvolvimento e investir novamente em I&D.

Mas, a concorrência dos medicamentos genéricos e biossimilares veio também alterar os fatores de competitividade da indústria farmacêutica. A competitividade neste setor baseava-se na corrida pela melhor inovação, para alcançar o monopólio temporário de um determinado produto obtendo enormes lucros, o *trade-off* entre eficiência estática e eficiência dinâmica que a sociedade pagava para resolver os seus problemas de saúde. Com a expiração das patentes e a entrada dos medicamentos genéricos e biossimilares, a competição pelo baixo custo tornou-se mais forte. Este aspeto, associado aos cada vez mais exigentes e dispendiosos requerimentos dos ensaios clínicos tem reduzido a rentabilidade da indústria farmacêutica. Mas, segundo representantes da indústria farmacêutica, a estrutura de preços existente é necessária para cobrir os custos fixos elevados das operações de I&D e para manter o investimento em I&D para o futuro (Kim, 2014), o que levanta uma certa preocupação sobre o atual modelo de inovação da indústria.

As considerações efetuadas acima mostram a grande importância da investigação acerca da evolução recente da indústria farmacêutica. Procurando alargar o conhecimento acerca deste assunto, este projeto tem então como objetivo estudar os efeitos na inovação e as estratégias de inovação da indústria farmacêutica/biofarmacêutica após a expiração das patentes e a concorrência dos medicamentos genéricos e biossimilares.

Capítulo 3 - Metodologia

Para proceder ao estudo de caso foram escolhidas três empresas: uma multinacional farmacêutica, a Pfizer Inc., uma empresa biotecnológica/biofarmacêutica, a Amgen Inc. e uma empresa produtora de genéricos a Teva Pharmaceutical Industries Ltd.. A partir dessa amostra, foram analisados dados secundários, para identificar e aferir a reação das empresas às transformações ocorridas recentemente. Assim, procura-se investigar como estas empresas reagiram à quebra de lucro global na área farmacêutica pela expiração das patentes, o que estas empresas beneficiaram/foram prejudicadas com esse acontecimento, se as medidas tomadas foram preventivamente ou não e, ainda, se estas medidas tiveram alguma característica inovadora. Os dados foram obtidos a partir de: publicações das empresas em estudo (relatórios financeiros, novas patentes, fusões e aquisições, existência novos modelos de I&D como parcerias ou *outsourcing*); bases de dados estatísticos, como o Global Patent Index do European Patent Office ou a base de dados da USPTO (pesquisa da existência de novas patentes). Foi também usada a base de dados da Food and Drug Administration (FDA) a fim de pesquisar novos produtos lançados no mercado (neste caso mercado dos Estados Unidos da América). A *internet* foi utilizada como meio de acesso a muitos desses dados e publicações

Os indicadores de inovação usados foram baseados nos manuais de Oslo e Frascati e no “Innovation Union Scoreboard”. Estes manuais têm a finalidade de orientar a recolha de inquéritos à inovação e I&D em vários países, para efeitos de comparabilidade dos resultados obtidos assim como analisar o impacto de políticas económicas e de inovação adotadas e orientar/definir políticas futuras. Estes manuais fornecem a fundamentação teórica para o uso dos indicadores que avaliam a inovação ao nível da firma (OCDE, 2002; OCDE, 2005, União Europeia, 2015). Os indicadores usados foram então:

- Nº patentes;
- % Investimento em I&D/Receitas totais no período;
- Nº produtos provenientes de I&D própria/nº produtos novos no período;
- % Vendas novos produtos/Receitas totais no período;

- Retorno do Investimento (ROI) dos produtos provenientes da I&D própria.

O período de análise escolhido para a contabilização dos rendimentos a partir de vendas de produtos e investimento em I&D foi entre o ano 2003 e o ano 2015. A razão principal deve-se ao facto de uma das empresas analisadas (Teva Pharmaceutical Industries) disponibilizar os seus relatórios financeiros gratuitamente apenas a partir do ano de 2003 (Amgen, 2016; Pfizer, 2016; Teva, 2016).

A análise de patentes foi feita para um período de 20 anos uma vez que a I&D nesta indústria é um processo moroso, podendo levar cerca de 10 anos ou mais até que um determinado produto ou tecnologia patenteada possa estar apta para passar pelo processo de aprovação para comercialização (PhARMA, 2015). Os dados foram recolhidos com recurso à base de dados “Global Patent Index” do “European Patent Office” (EPO, 2016). Esta base de dados combina a base de dados já disponibilizada pelo EPO e os dados de patentes de mais de 80 gabinetes de patentes mundiais. Nesta base de dados as patentes estão agrupadas por famílias de patentes. Uma família de patentes é definida como um conjunto de patentes obtidas em vários países para proteger uma única invenção (caracterizado por um primeiro pedido num país - o chamado pedido de prioridade - que é estendido a outros institutos de propriedade intelectual/industrial) (OCDE, 2002). Desta forma evita-se o problema da múltipla contagem. A base de dados permite também pesquisar patentes segundo a classificação internacional de patentes (International Patent Classification (IPC)) da “World Intellectual Property Organization” (WIPO). A classificação utilizada para a pesquisa correspondeu à atividade terapêutica dos compostos químicos ou preparações medicinais (A61P). A contagem foi feita tendo em conta o ano de publicação da patente.

Para a análise do “*output*” novos produtos foi usada a base de dados agência americana responsável pela regulamentação do mercado de medicamentos FDA. O motivo para escolha desta base de dados foi o facto de o mercado interno norte-americano ser responsável pelo maior volume de vendas de novos medicamentos (ver **Figura 1**). Adicionalmente, as empresas analisadas também têm o mercado norte-americano como o seu principal mercado de vendas. Ao classificar um produto como novo considerou-se a contabilização das receitas obtidas a partir desse produto nos

primeiros 5 anos após o seu lançamento pela empresa (o produto poderá ser um produto já no mercado e adquirido aquando da aquisição da empresa detentora da patente de comercialização), uma vez que é o prazo de exclusividade de comercialização concedido pela FDA para uma nova entidade molecular (NEM) (FDA, 2015).

Capítulo 4 - Resultados e Discussão

4.1. Pfizer Inc.

A Pfizer Inc. (Pfizer) é uma das maiores e mais antigas (fundada em 1849) empresas farmacêuticas do mundo. A Pfizer atua a nível global, tanto em mercados desenvolvidos, como emergentes. O “*portfolio*” de produtos inclui medicamentos, vacinas e dispositivos médicos, assim como outros produtos de saúde (“*consumer healthcare*”).

Como se pode ver pelo gráfico abaixo (**Figura 8**), a Pfizer foi fortemente afetada pela expiração de algumas das suas patentes, principalmente do seu “*blockbuster*” Lipitor, perdeu quota de mercado em algumas áreas e os seus lucros não tiveram um crescimento sustentável ao longo do período analisado. No ano 2011 observou-se um pico nos lucros da empresa que se deveu sobretudo ao aumento do preço do Lipitor, que teve a patente original expirada no ano seguinte. Nos anos precedentes à perda de monopólio, as empresas aumentam o preço do produto para obterem lucros adicionais (Sun Sentinel, 2011; Weintraub, 2014).

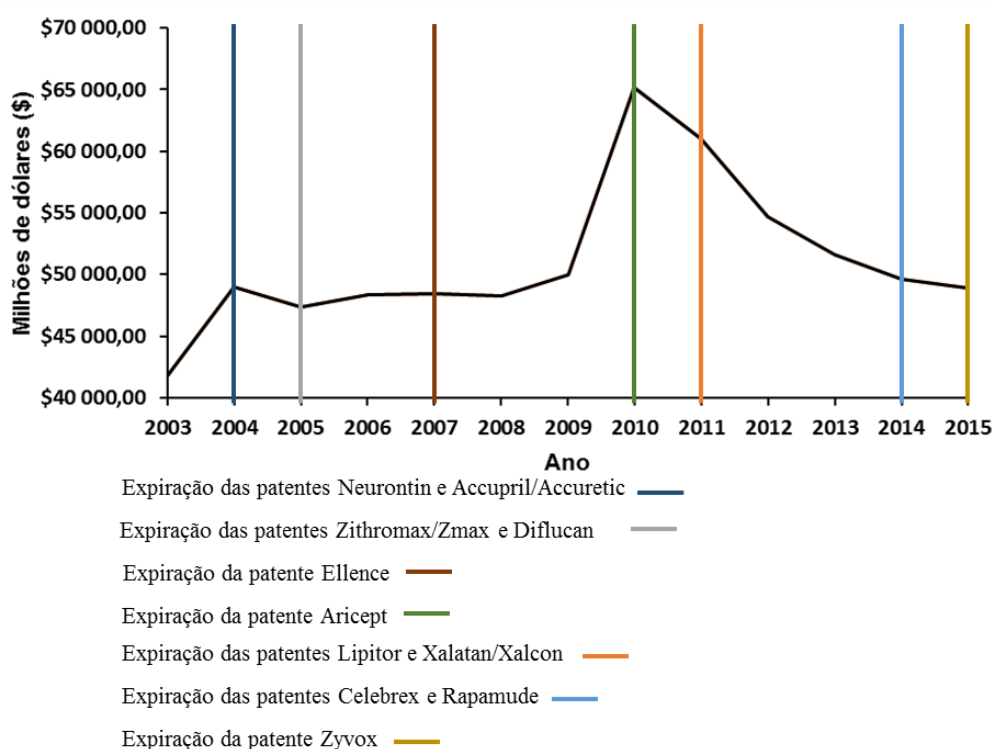


Figura 8. Receitas provenientes da venda de produtos farmacêuticos pela Pfizer Inc. (Pfizer, 2016).

O investimento em I&D (**Figura 9**) seguiu a mesma tendência que as vendas, correspondendo em média a 15,5% do valor das vendas.

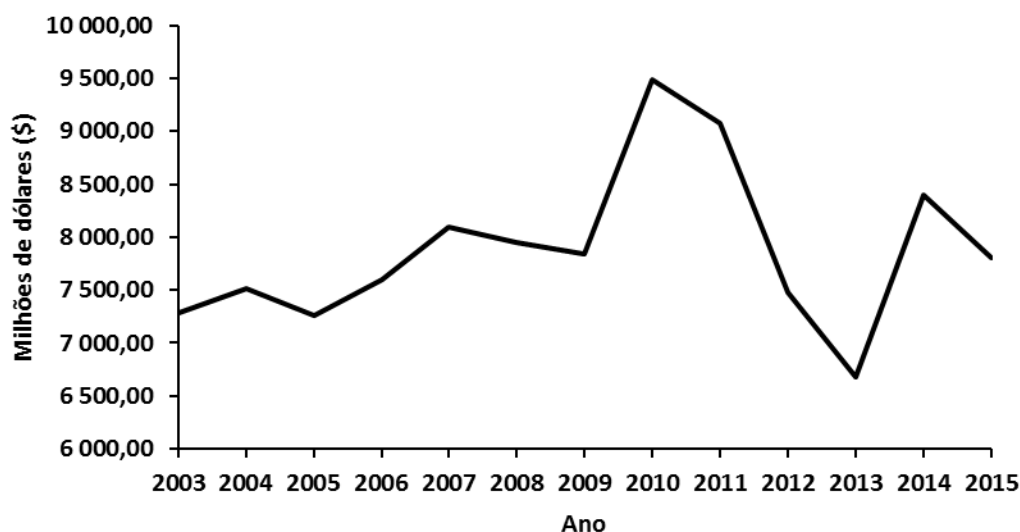


Figura 9. Despesa em I&D da Pfizer Inc. (Pfizer, 2016).

A análise das patentes de uma empresa, principalmente da indústria farmacêutica, é útil para perceber as áreas de I&D em que a empresa aposta ou se especializa e quais serão os seus produtos futuros.

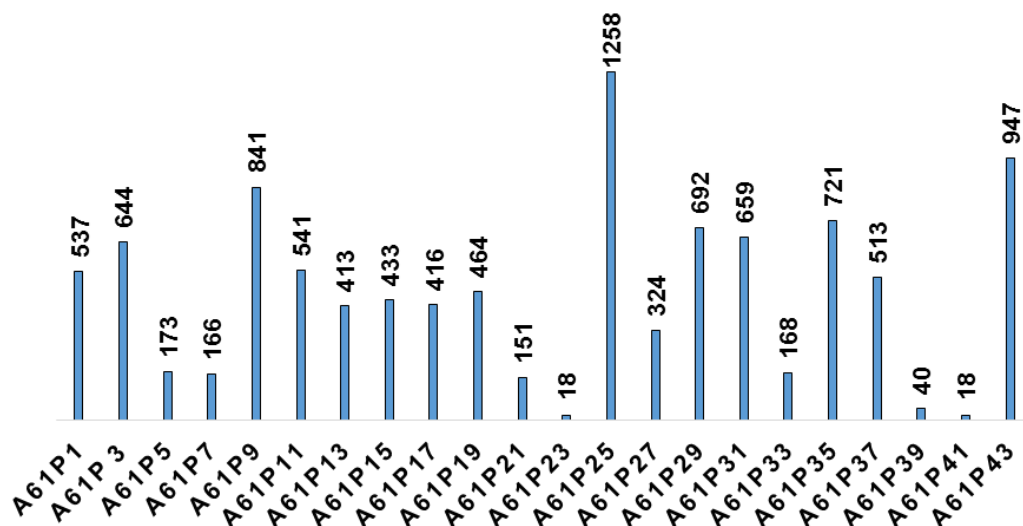


Figura 10. Número de famílias de patentes no período 1995-2015. A61P1 = drogas para desordens do trato alimentar e sistema digestivo; A61P3 = drogas para desordens do metabolismo; A61P5 = drogas para desordens do sistema endócrino; A61P7 = drogas para desordens sanguíneas ou do fluido extracelular; A61P9 = drogas para desordens do sistema cardiovascular; A61P11 = drogas para desordens do sistema respiratório; A61P13 = drogas para desordens do sistema urinário (exceto diuréticos = A61P 7/10); A61P15 = drogas para desordens genitais ou sexuais (para desordens de hormonas sexuais = A61P 5/24), contraceptivos; A61P17 = drogas para desordens dermatológicas; A61P19 = drogas para desordens

esqueléticas; A61P21 = drogas para desordens dos sistemas muscular e neuromuscular; A61P23 = anestésicos; A61P25 = drogas para desordens do sistema nervoso; A61P27 = drogas para distúrbios dos sentidos; A61P29 = agentes analgésicos não centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios, drogas anti-inflamatórias não esteroides; A61P31 = agentes anti-infecciosos, i.e. antibióticos, antissépticos, agentes quimioterápicos; A61P33 = agentes anti parasíticos; A61P35 = agentes antineoplásicos; A61P37 = drogas para desordens imunológicas ou alérgicas; A61P39= agentes protetores gerais ou anti nocivos; A61P41 = drogas usadas em métodos cirúrgicos; A61P43 = drogas para fins específicos, não previstos nos grupos A61P 1/00-A61P 41/00 (EPO, 2016).

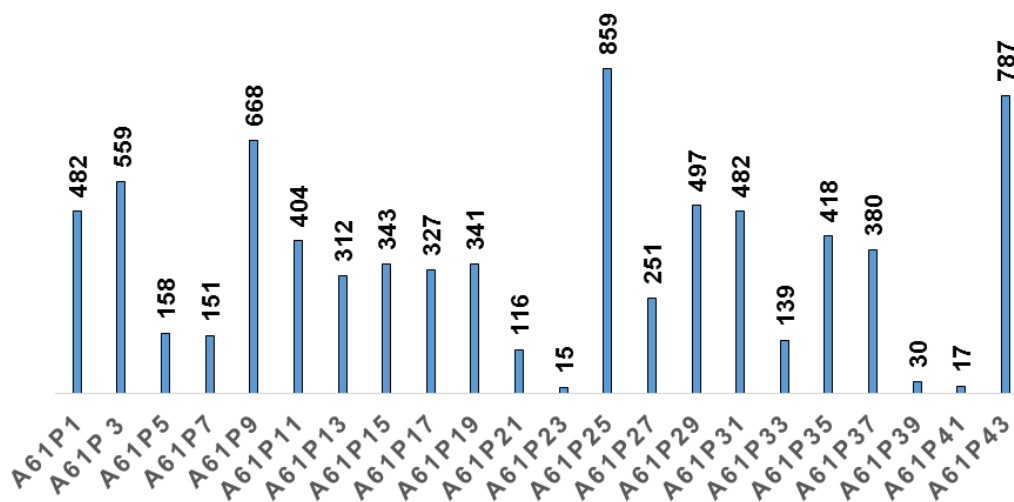


Figura 11. Número de famílias de patentes no período 1995-2005. A61P1 = drogas para desordens do trato alimentar e sistema digestivo; A61P3 = drogas para desordens do metabolismo; A61P5 = drogas para desordens do sistema endócrino; A61P7 = drogas para desordens sanguíneas ou do fluido extracelular; A61P9 = drogas para desordens do sistema cardiovascular; A61P11 = drogas para desordens do sistema respiratório; A61P13 = drogas para desordens do sistema urinário (exceto diuréticos = A61P 7/10); A61P15 = drogas para desordens genitais ou sexuais (para desordens de hormonas sexuais = A61P 5/24), contraceptivos; A61P17 = drogas para desordens dermatológicas; A61P19 = drogas para desordens esqueléticas; A61P21 = drogas para desordens dos sistemas muscular e neuromuscular; A61P23 = anestésicos; A61P25 = drogas para desordens do sistema nervoso; A61P27 = drogas para distúrbios dos sentidos; A61P29 = agentes analgésicos não centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios, drogas anti-inflamatórias não esteroides; A61P31 = agentes anti-infecciosos, i.e. antibióticos, antissépticos, agentes quimioterápicos; A61P33 = agentes anti parasíticos; A61P35 = agentes antineoplásicos; A61P37 = drogas para desordens imunológicas ou alérgicas; A61P39= agentes protetores gerais ou anti nocivos; A61P41 = drogas usadas em métodos cirúrgicos; A61P43 = drogas para fins específicos, não previstos nos grupos A61P 1/00-A61P 41/00 (EPO, 2016).

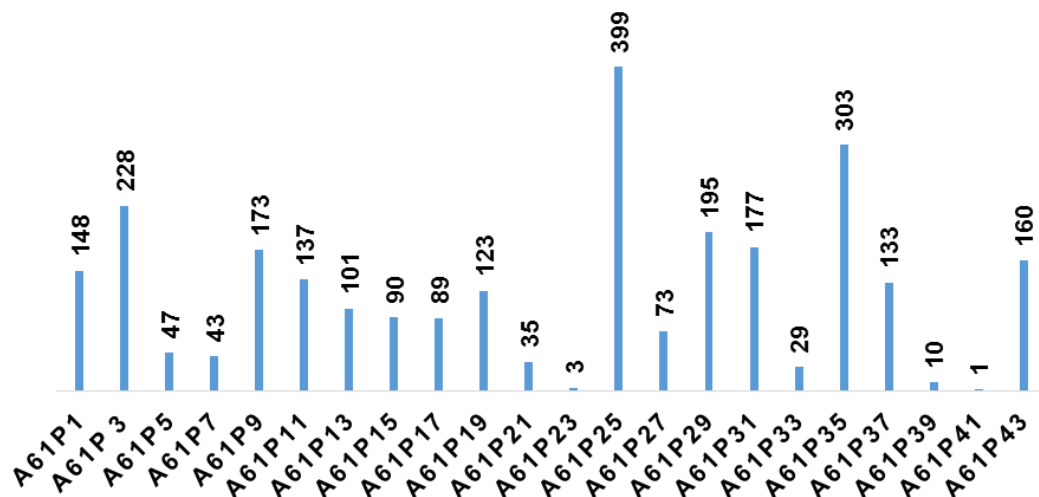


Figura 12. Número de famílias de patentes no período 2006-2015. A61P1 = drogas para desordens do trato alimentar e sistema digestivo; A61P3 = drogas para desordens do metabolismo; A61P5 = drogas para desordens do sistema endócrino; A61P7 = drogas para desordens sanguíneas ou do fluido extracelular; A61P9 = drogas para desordens do sistema cardiovascular; A61P11 = drogas para desordens do sistema respiratório; A61P13 = drogas para desordens do sistema urinário (exceto diuréticos = A61P 7/10); A61P15 = drogas para desordens genitais ou sexuais (para desordens de hormonas sexuais = A61P 5/24), contraceptivos; A61P17 = drogas para desordens dermatológicas; A61P19 = drogas para desordens esqueléticas; A61P21 = drogas para desordens dos sistemas muscular e neuromuscular; A61P23 = anestésicos; A61P25 = drogas para desordens do sistema nervoso; A61P27 = drogas para distúrbios dos sentidos; A61P29 = agentes analgésicos não centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios, drogas anti-inflamatórias não esteroides; A61P31 = agentes anti-infecciosos, i.e. antibióticos, antissépticos, agentes quimioterápicos; A61P33 = agentes anti parasíticos; A61P35 = agentes antineoplásicos; A61P37 = drogas para desordens imunológicas ou alérgicas; A61P39= agentes protetores gerais ou anti nocivos; A61P41 = drogas usadas em métodos cirúrgicos; A61P43 = drogas para fins específicos, não previstos nos grupos A61P 1/00-A61P 41/00 (EPO, 2016).

Como se pode verificar pelas figuras acima (**Figuras 10-12**), a área em que a Pfizer mais apostou ao longo dos últimos 20 anos foi na I&D de drogas para o sistema nervoso central (SNC), tendo sido publicadas um total de 1258 famílias de patentes. Adicionalmente, as áreas com um número total de patentes superiores a 500 ao longo do período 1995-2015 foram por ordem decrescente: agentes para o sistema cardiovascular; drogas antineoplásicas (cancro); drogas analgésicas, antipiréticas ou anti-inflamatórias (ex. antirreumáticos ou drogas anti-inflamatórias não esteroides); agentes anti-infecciosos, antibióticos, antissépticos e agentes quimioterápicos; drogas para distúrbios do sistema respiratório; drogas para o distúrbio do metabolismo; drogas para distúrbios do trato alimentar ou do sistema digestivo e finalmente drogas para doenças imunológicas ou alérgicas. No entanto, se dividirmos em dois períodos, 1995-2005 (**Figura 11**) e 2006-2015 (**Figura 12**), verifica-se que nos últimos anos a Pfizer tem

investido mais na área do SNC e no cancro (drogas antineoplásicas). Verifica-se também que no último período a I&D não foi tão prolífica como o período anterior no que diz respeito a patentes publicadas.

Desde 2003 a Pfizer adquiriu 22 empresas e formou 1 “*joint venture*”, sendo as aquisições mais notáveis a Warner-Lambert e a Pharmacia & Upjohn Company em 2003 e a Wyeth LLC em 2009 (**Tabela 2**).

Tabela 2. Aquisições levadas a cabo pela Pfizer Inc (Pfizer, 2016).

Aquisição	Área de atuação	Ano de aquisição
Warner-Lambert Company LLC (EUA)	Vários segmentos	2003
Pharmacia & Upjohn Company (Suécia/EUA)	Vários segmentos	2003
Esperion Therapeutics, Inc. (EUA) (em 2013 voltou a ser uma empresa independente)	Pequenas moléculas para redução de colesterol (LDL)	2004
Vicuron Pharmaceuticals Inc. (EUA)	Antibióticos	2005
IDUN Pharmaceuticals, Inc. (EUA)	Ensaio clínico para doenças do fígado, do SNC e cancro	2005
Bioren Inc (EUA).	Desenvolvimento de tecnologias de otimização de anticorpos	2005
Rinat Neurosciences Corporation (EUA)	Descoberta e desenvolvimento de medicamentos baseados em anticorpos para o SNCl	2006
PowderMed Ltd.(EUA)	Desenvolvimento e fabrico de vacinas profiláticas e terapêuticas à base de ácido desoxirribonucleico (ADN) para doenças virais e cancro.	2006
BioRexis Pharmaceutical Corporation (EUA)	Medicamentos proteicos e peptídicos para substituir anticorpos monoclonais	2007
Encysive Pharmaceuticals Inc.(EUA)	Descoberta, desenvolvimento e comercialização de pequenas moléculas sintéticas para atender a necessidades médicas várias	2008

Fontes: Pfizer, 2016; Bloomberg

Tabela 2. (Continuação) Aquisições levadas a cabo pela Pfizer Inc (Pfizer, 2016).

Aquisição	Área de atuação	Ano de aquisição
CovX Research LLC (EUA)	Descoberta e desenvolvimento de terapias biológicas de longa duração chamados CovX-Bodies	2008
Serenex, Inc. (EUA)	Descoberta e desenvolvimento de pequenas moléculas inibidoras de Hsp90 para o cancro, doenças inflamatórias, resistência a infeções fúngicas, doenças virais, e doenças neurodegenerativas	2008
Wyeth LCC (EUA)	Vários segmentos	2009
King Pharmaceuticals, Inc. (EUA)	Vários segmentos	2010
FoldRx Pharmaceuticals, Inc.(EUA)	Desenvolvimento de terapias doenças provenientes do enovelamento incorreto de proteínas e da amiloidose	2010
Excaliard Pharmaceuticals, Inc. (EUA)	Desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da fibrose da pele	2011
Icagen Inc. (EUA)	Desenvolvimento de pequenas moléculas que modulam os canais de iões envolvidos em doenças como epilepsia e dor	2011
Alacer Corp. (EUA)	Suplementos vitamínicos	2012
NextWave Pharmaceuticals Incorporated (EUA)	Desenvolvimento de produtos farmacêuticos para o tratamento de doenças do SNC e do transtorno de défice de atenção e hiperatividade (TDAH)	2012
Hisun Pfizer Pharmaceuticals Company Limited (HPP) - <i>joint venture</i> (China)	Medicamentos genéricos	2012
InnoPharma, Inc. (EUA)	Medicamentos genéricos	2014
Segmento de vacinas da Baxter Healthcare Corp.	Vacinas	2015
Hospira Inc. (EUA)	Drogas injetáveis (na sua maioria biossimilares), tecnologias de infusão, dispositivos médicos	2015

Fontes: Pfizer, 2016; Bloomberg

Segundo a FDA, no período 2003-2015, a Pfizer e suas subsidiárias tiveram aprovação para comercialização de 11 NEM (**Tabela 3**), 4 novas combinações, 4 novas formulações e 12 novas indicações para moléculas existentes (FDA, 2016).

Tabela 3. Novos produtos da Pfizer Inc. autorizados para comercialização pela FDA (FDA, 2016).

Data	Nova Entidade Molecular (NEM)	Indicação Terapêutica	Inventor
2004	Lyrica (Pregabalin)	Dor neuropática, epilepsia, perturbações de ansiedade generalizada	Northwestern University (EUA)
2005	Tygacil (Tigeciclina)	Infeções de pele, tecidos moles e intra-abdominais, provocadas por microorganismos	Wyeth LLC (EUA)
2006	Chantix (Vareniclina)	Cessação tabágica	Pfizer Inc. (EUA)
2006	Sutent (Malato de sunitinib)	Tumor maligno do estroma gastrointestinal, carcinoma de células renais metastático, tumores neuroendócrinos pancreáticos	Sugen (EUA)
2007	Torisel (Temsilolimus)	Carcinoma das células renais, linfoma das células do manto	Wyeth LLC (EUA)
2008	Toviaz (Fumarato de fesoterodina)	Sintomas que possam ocorrer em doentes adultos com síndrome de bexiga hiperativa	Schwarz Pharma AG (Alemanha)
2011	Xalkori (Crizotinib)	Cancro do pulmão	Pfizer Inc. (EUA)
2012	Inlyta (Axitinib)	Carcinoma de células renais	Agouron Pharmaceuticals, Inc. (EUA)
2012	Elelyso (Taliglucerase alfa, glucocerebrosidase recombinante proveniente de plantas)	Doença de Gaucher (não foi aceite na Europa)	Protalix BioTherapeutics (Israel)
2012	Xeljans (Citrato de tofacitinib)	Artrite reumatóide	National Institute of Health (EUA)/Pfizer Inc. (EUA)
2015	Ibrance (Palbociclib)	Cancro da mama	Warner-Lambert Company

Como pode ser visto na tabela acima (**Tabela 3**), apenas três NEM foram desenvolvidas pela Pfizer durante o período. As outras NEM tiveram origem, ou nas empresas adquiridas, ou de colaborações externas.

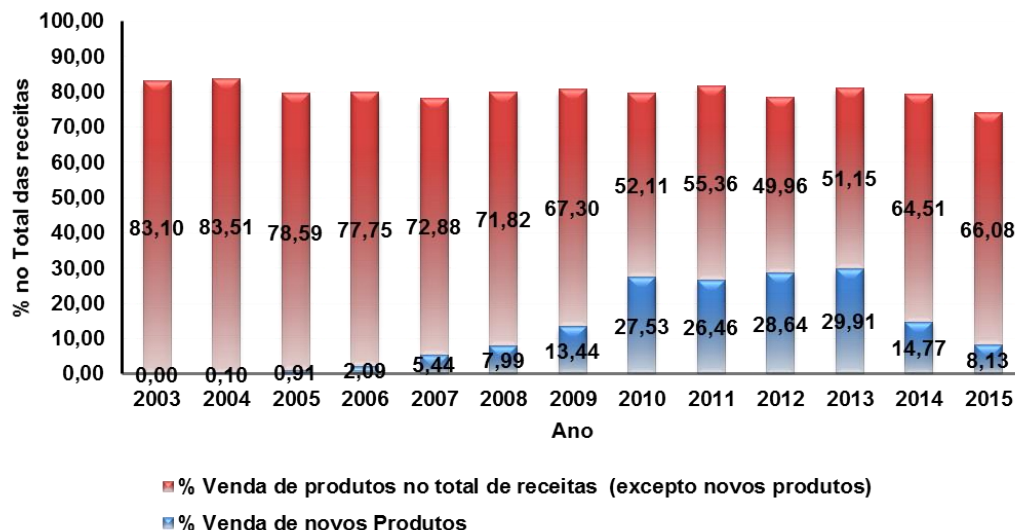


Figura 13. Percentagem dos produtos farmacêuticos mais vendidos e dos novos produtos farmacêuticos nas receitas totais da Pfizer Inc. (dados obtidos a partir da tabela A. 1 presente no Anexo A).

A partir de 2006 a percentagem de novos produtos aumentou (**Figura 13**), atingindo o pico em 2013 (29,91%). Esta tendência coincide com a inclusão de produtos provenientes das empresas adquiridas pela Pfizer assim como com o lançamento de novos produtos, mais uma vez na sua maioria provenientes das empresas adquiridas.

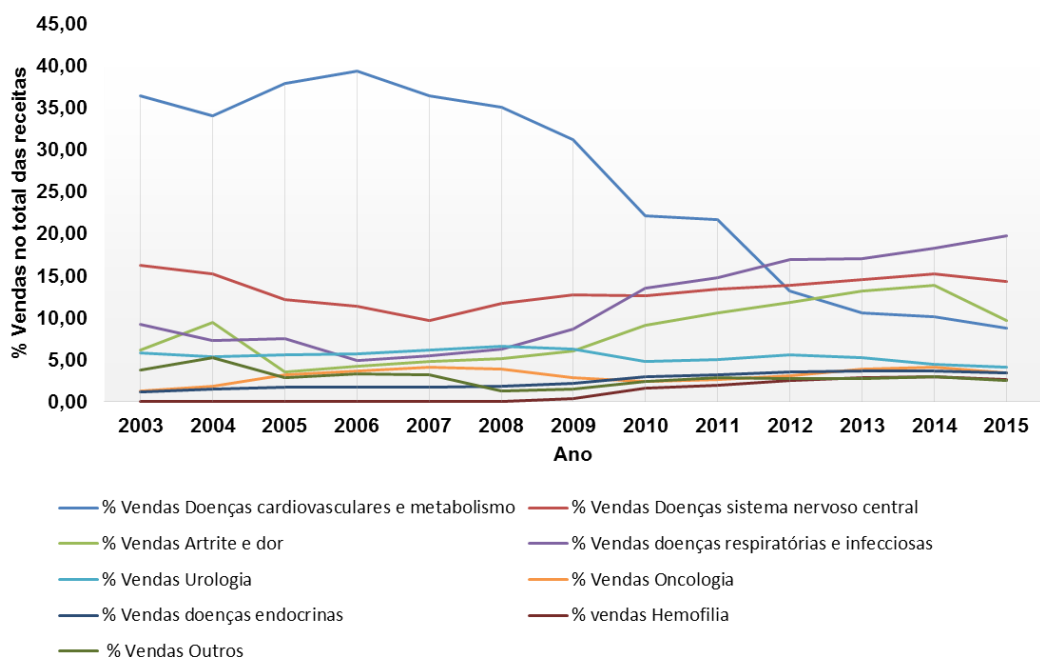


Figura 14. Percentagem (%) de cada área de terapêutica no total das receitas da Pfizer Inc. (dados obtidos a partir da tabela A. 1 presente no Anexo A).

A partir da figura anterior (**Figura 14**), verifica-se que até 2011 a área terapêutica mais rentável para a Pfizer era a área das doenças cardiovasculares e metabolismo (representando até 2009 mais de 30% das vendas totais), sendo o Lipitor o produto de maior rentabilidade (ver **Tabela A. 1**). Após a expiração da patente do Lipitor, a rentabilidade desta área reduziu-se a ca. de 10% da receita total, sendo atualmente as doenças respiratórias e infecciosas, doenças do SNC e artrite e dor as áreas de maior peso na receita total da empresa, gerando à data de 2015 43% da receita total.

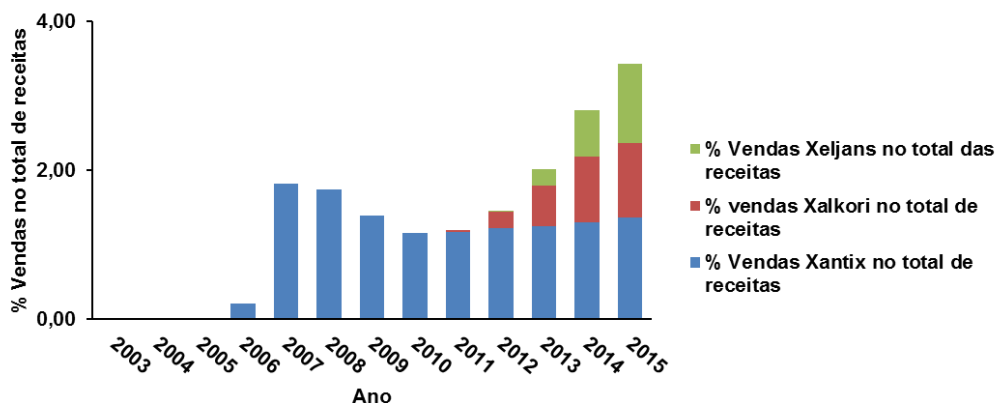


Figura 15. Percentagem (%) dos produtos provenientes da I&D interna no total das receitas da Pfizer Inc. (dados obtidos a partir da tabela A. 1 presente no Anexo A).

Dois produtos descritos na figura acima (**Figura 15**) resultaram da I&D interna das áreas em que a Pfizer tem mais investido nos últimos anos, drogas para o SNC (Xantix (data de prioridade de patente: 1997)) e drogas antineoplásicas (Xalkori (data de prioridade de patente: 2005)). O produto Xeljans (data de prioridade de patente: 1999) provém de uma colaboração conjunta com o instituto nacional de saúde do governo americano. No entanto como se pode ver pelo gráfico da figura, estes produtos representaram até 2015 menos de 4% do total de receitas em cada ano. Tendo em conta que atualmente o custo de desenvolvimento de um novo medicamento ronda os 2,5 mil milhões de dólares (DiMasi *et al.*, 2016), o desenvolvimento destas drogas representa apenas cerca de 7% do total de 102326 milhões de dólares investidos em I&D durante 13 anos. As receitas obtidas com estes produtos foram de: 6641 milhões de dólares com o Chantix, 1347 milhões de dólares com o Xalkori e 951 milhões de dólares com o Xeljans. O retorno ao investimento com estes produtos foi então de 19,19%.

A partir da análise das patentes publicadas pode concluir-se que a I&D interna abrange várias áreas, contudo a Pfizer não conseguiu tirar partido do seu conhecimento

interno de forma a produzir novos produtos, uma vez que apenas 3 produtos foram lançados. Desta forma, como se pode ver pelas **Tabelas 2 e 3**, para superar a ausência de novos medicamentos a partir da sua I&D, a Pfizer procedeu à aquisição de outros gigantes na área, para assim ter acesso ao seu “*pipeline*” e salvaguardar-se da expiração de patentes. Adicionalmente, a aquisição de algumas empresas descritas na **Tabela 2**, deve-se a uma estratégia de tentativa de captação de conhecimento relativo a medicamentos biológicos, para a produção destes e de biossimilares (Wijaranakula, 2016). A aquisição e “*joint ventures*” de empresas de medicamentos genéricos deve-se também a uma estratégia de penetração e captação de quota de mercado nesse segmento.

4.2. Amgen Inc.

A Amgen Inc. é uma empresa biotecnológica/biofarmacêutica especializada em terapêuticas baseadas na engenharia genética, ou seja, utilização e/ou rearranjo de macromoléculas como proteínas e polissacáridos humanas ou de outros seres vivos, assim como técnicas de ADN recombinante (Pfizer, 2014). A empresa especializou-se nas áreas da hematologia, oncologia e inflamação. Tendo em conta a data da sua fundação, 1980, pode ser considerada uma empresa recente, contudo é uma das pioneiras na área do uso de biotecnologia para produzir produtos farmacêuticos, a par do primeiro fabricante de insulina sintética Genentech Inc. (1976), hoje pertencente à Roche Pharmaceuticals (The National Museum of American History, 2016). Sendo uma área bastante recente, os produtos biológicos ainda são pouco conhecidos relativamente aos seus efeitos secundários, uma vez que o alvo de atuação destes produtos é ao nível genético e molecular, envolvendo um conjunto de respostas vastas no ser humano, nomeadamente no sistema imunológico, ao contrário, salvo raras exceções, das pequenas moléculas clássicas. Como tal, estes produtos têm um controlo de qualidade bastante exigente e estão em constante supervisão pelas agências governamentais responsáveis pela segurança dos medicamentos. A produção e controlo de qualidade de medicamentos biológicos é um processo muito mais complexo e custoso do que a produção de pequenas moléculas, no entanto são também produtos com um grau mais complexo de replicação, uma vez que o “*know-how*” ainda está pouco difundido, não havendo, portanto, muita concorrência quanto a medicamentos genéricos (neste caso denominam-se biossimilares) (Interfarma, 2012; Pfizer, 2014).

Ao contrário dos biológicos, os medicamentos tradicionais, pequenas moléculas sintéticas, são produzidos por meio de reações químicas bem definidas e a partir de um número limitado de moléculas precursoras conhecidas. Como consequência, são facilmente replicáveis e estas réplicas são consideradas idênticas. Após a expiração das patentes destes produtos é permitida a produção e comercialização dos medicamentos genéricos, cópias legais dos medicamentos inovadores. As exigências regulatórias para a aprovação dos genéricos são simples e incontroversas: é necessário demonstrar que, além da qualidade da substância ativa, as formulações farmacêuticas são apropriadas para permitir a disponibilidade da substância quando administrada. São chamados testes

de biodisponibilidade que classicamente são estudos de farmacocinética em que são analisadas as concentrações do medicamento, em geral no sangue, em voluntários sadios. Se estas concentrações estão dentro de limites aceitáveis, o genérico é declarado bioequivalente ao original e a aprovação é concedida. O princípio básico é o seguinte: se a substância ativa é idêntica e a formulação farmacêutica é adequada e de boa qualidade, os produtos inovador e genérico são intercambiáveis. No caso dos produtos biológicos, este princípio não se aplica. Como as características dos biofármacos são dependentes do processo de fabrico (“o processo é o produto”), o medicamento não-inovador e o de referência não são idênticos. Eles são, no máximo, semelhantes. Por isso, cópias legais de medicamentos biológicos são chamadas de biossimilares. O princípio básico é o seguinte: com a impossibilidade de se produzir cópias idênticas, a similaridade deve ser demonstrada por testes clínicos mais detalhados e mais complexos do que aqueles requeridos para os genéricos (Interfarma, 2012; Pfizer, 2014; Staton, 2014). Um outro fator é o da intercambialidade, ou substituição automática do produto original pelo biossimilar. Os genéricos (sendo em princípio idênticos ao produto de referência) são intercambiáveis. Os biossimilares, sendo por definição diferentes, geralmente não são intercambiáveis. Casos particulares são considerados, certos produtos podem ser substituídos, outros não, e alguns países são mais permissivos. No momento, existe muita preocupação sobre este aspeto e os médicos não estão confortáveis em permitir a troca não autorizada das suas prescrições. Na recente regulamentação americana, compatibilizando princípios científicos e objetivos económicos, o BPCI Act (Biologics Price Competition and Innovation Act) criou o conceito de duas categorias de produtos: os biossimilares e os medicamentos biológicos intercambiáveis. Estes últimos correspondem a um subconjunto dos primeiros e, com atributos adicionais, devem satisfazer a condição de produzir os mesmos efeitos clínicos que o produto de referência. Os riscos associados à segurança ou à diminuição de eficácia por causa da alternância ou troca de tratamentos entre o biossimilar e referência não são maiores que os riscos associados ao uso do produto de referência sem alternância ou troca. Desta forma, biossimilares podem ser aprovados para o uso sem a condição de intercambialidade e esta somente será endossada pela FDA com a apresentação de dados clínicos adicionais (Pfizer, 2014).

Tendo em conta o descrito acima, apesar da expiração de patentes, empresas como a Amgen não tiveram grandes quebras nas suas receitas até agora (**Figura 16**), uma vez que as barreiras à entrada para a produção de medicamentos biossimilares são enormes no que diz respeito a conhecimento e investimento. Uma curiosidade interessante é que são as próprias farmacêuticas e biofarmacêuticas de renome que neste momento produzem biossimilares (a Amgen Inc. tem neste momento 9 medicamentos biossimilares em avaliação), já que são essas que têm a capacidade financeira para investir nesta área (Renauer, 2015; Nisen, 2016). Um caso concreto é o produto Enbrel (etanercept), que é comercializado em conjunto com a Pfizer Inc.. Este produto teve uma patente vencida em 2012, tendo, no entanto, posteriormente garantido uma extensão por mais 16 anos. Contudo, mesmo quando não teve essa extensão garantida, não havia nenhum medicamento biossimilar no mercado, e continua ainda hoje a ser um produto de referência (Alazraki, 2011). Um outro exemplo é o Epogen, um medicamento usado para o tratamento da anemia resultante de insuficiência renal crónica. Este produto foi aprovado em 1989 nos EUA, e só passado 23 anos teve concorrência de biossimilares, neste caso de um produto da multinacional Novartis (Pollack, 2012; Nisen, 2016). Um sucesso comparável ao maior “*blockbuster*” da história da indústria farmacêutica, já abordado acima, o Lipitor (Herper, 2012). Esta concorrência também afetou um outro produto da Amgen para o mesmo fim, o Aranesp, uma inovação incremental do primeiro (Carrera e Burnier, 2009) (**Tabela 7**).

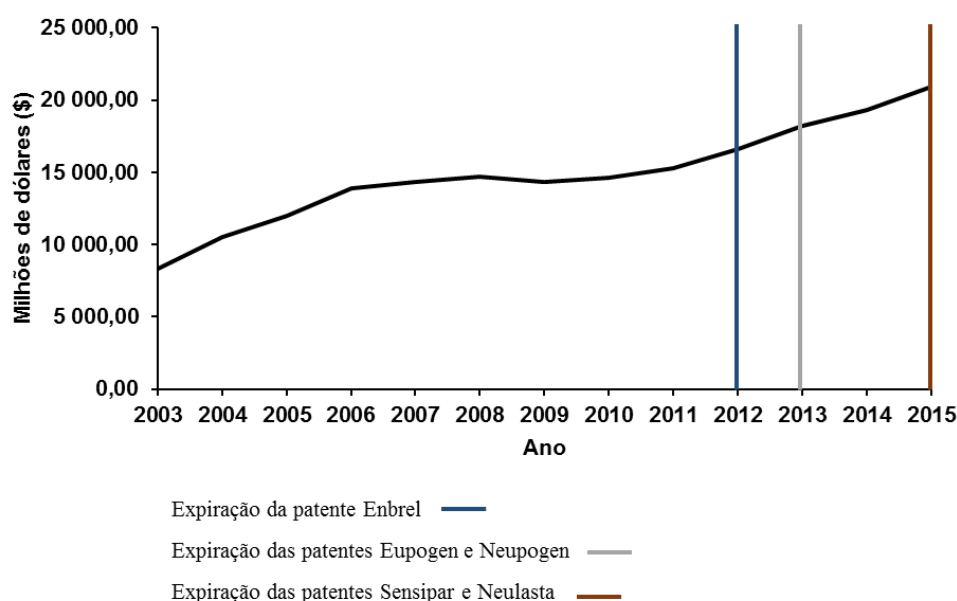


Figura 16. Receitas provenientes da venda de produtos farmacêuticos pela Amgen Inc. (Amgen, 2016).

A despesa em I&D (**Figura 17**) corresponde a uma média de 20,83% do valor das vendas, sendo um rácio bastante superior ao descrito para a Pfizer Inc.

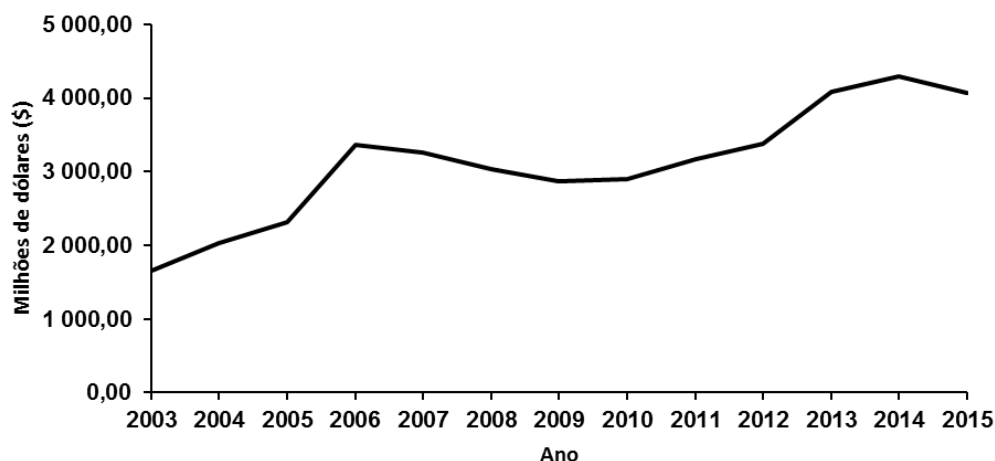


Figura 17. Despesa em I&D da Amgen Inc. (Amgen, 2016).

O estudo do número de patentes foi também elaborado para a Amgen Inc..

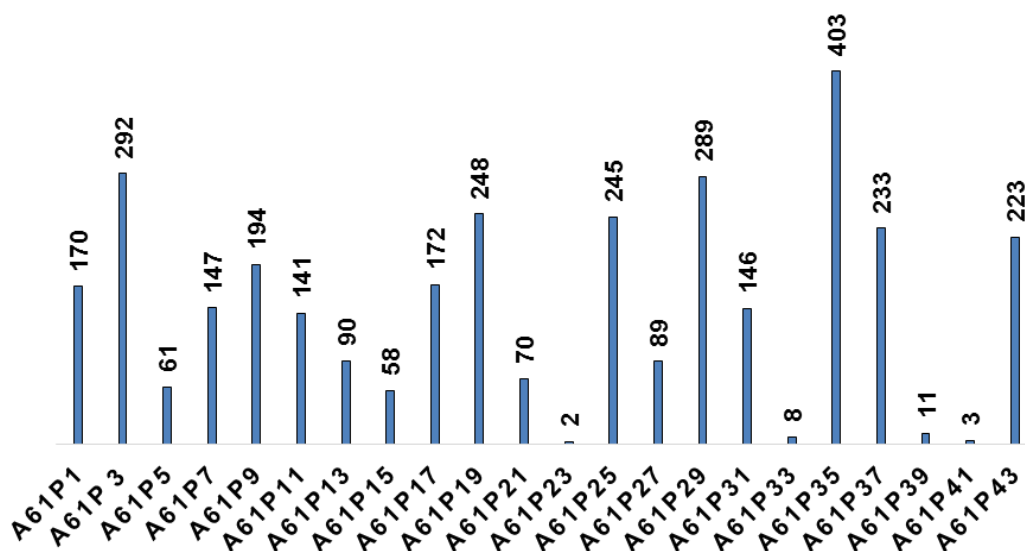


Figura 18. Número de famílias de patentes no período 1995-2015. A61P1 = drogas para desordens do trato alimentar e sistema digestivo; A61P3 = drogas para desordens do metabolismo; A61P5 = drogas para desordens do sistema endócrino; A61P7 = drogas para desordens sanguíneas ou do fluido extracelular; A61P9 = drogas para desordens do sistema cardiovascular; A61P11 = drogas para desordens do sistema respiratório; A61P13 = drogas para desordens do sistema urinário (exceto diuréticos = A61P 7/10); A61P15 = drogas para desordens genitais ou sexuais (para desordens de hormonas sexuais = A61P 5/24), contraceptivos; A61P17 = drogas para desordens dermatológicas; A61P19 = drogas para desordens esqueléticas; A61P21 = drogas para desordens dos sistemas muscular e neuromuscular; A61P23 = anestésicos; A61P25 = drogas para desordens do sistema nervoso; A61P27 = drogas para distúrbios dos sentidos; A61P29 = agentes analgésicos não centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios, drogas anti-inflamatórias não esteroides; A61P31 = agentes anti-infecciosos, i.e. antibióticos, antissépticos, agentes quimioterápicos; A61P33 = agentes anti parasíticos; A61P35 = agentes antineoplásicos; A61P37 = drogas

para desordens imunológicas ou alérgicas; A61P39= agentes protetores gerais ou anti nocivos; A61P41 = drogas usadas em métodos cirúrgicos; A61P43 = drogas para fins específicos, não previstos nos grupos A61P 1/00-A61P 41/00 (EPO, 2016).

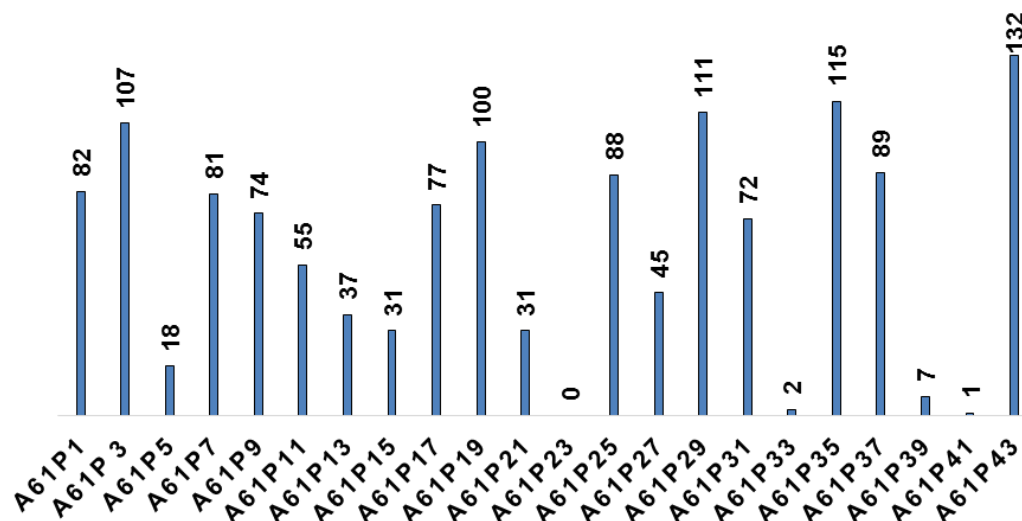


Figura 19. Número de famílias de patentes no período 1995-2005. A61P1 = drogas para desordens do trato alimentar e sistema digestivo; A61P3 = drogas para desordens do metabolismo; A61P5 = drogas para desordens do sistema endócrino; A61P7 = drogas para desordens sanguíneas ou do fluido extracelular; A61P9 = drogas para desordens do sistema cardiovascular; A61P11 = drogas para desordens do sistema respiratório; A61P13 = drogas para desordens do sistema urinário (exceto diuréticos = A61P 7/10); A61P15 = drogas para desordens genitais ou sexuais (para desordens de hormonas sexuais = A61P 5/24), contraceptivos; A61P17 = drogas para desordens dermatológicas; A61P19 = drogas para desordens esqueléticas; A61P21 = drogas para desordens dos sistemas muscular e neuromuscular; A61P23 = anestésicos; A61P25 = drogas para desordens do sistema nervoso; A61P27 = drogas para distúrbios dos sentidos; A61P29 = agentes analgésicos não centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios, drogas anti-inflamatórias não esteroides; A61P31 = agentes anti-infecciosos, i.e. antibióticos, antissépticos, agentes quimioterápicos; A61P33 = agentes anti parasíticos; A61P35 = agentes antineoplásicos; A61P37 = drogas para desordens imunológicas ou alérgicas; A61P39= agentes protetores gerais ou anti nocivos; A61P41 = drogas usadas em métodos cirúrgicos; A61P43 = drogas para fins específicos, não previstos nos grupos A61P 1/00-A61P 41/00 (EPO, 2016).

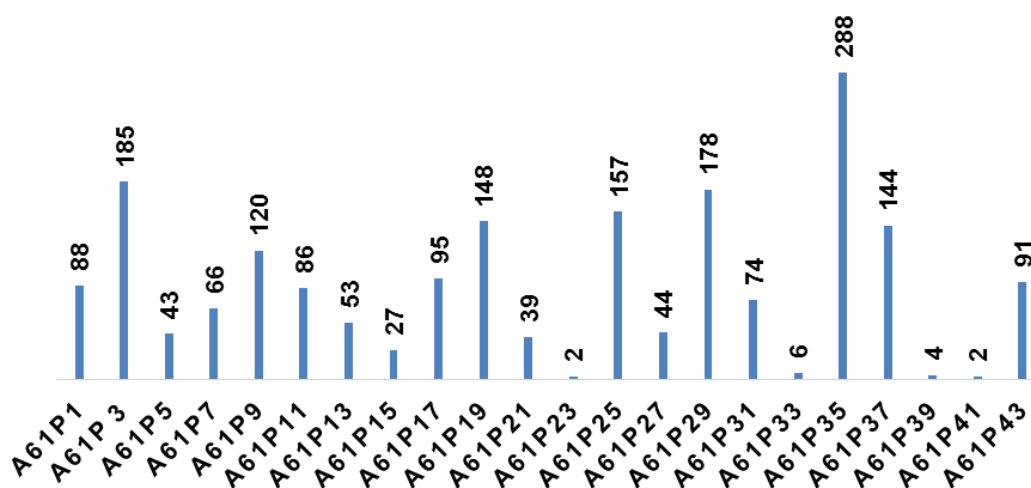


Figura 20. Número de famílias de patentes no período 2006-2015. A61P1 = drogas para desordens do trato alimentar e sistema digestivo; A61P3 = drogas para desordens do metabolismo; A61P5 = drogas para desordens do sistema endócrino; A61P7 = drogas para desordens sanguíneas ou do fluido extracelular; A61P9 = drogas para desordens do sistema cardiovascular; A61P11 = drogas para desordens

do sistema respiratório; A61P13 = drogas para desordens do sistema urinário (exceto diuréticos = A61P 7/10); A61P15 = drogas para desordens genitais ou sexuais (para desordens de hormonas sexuais = A61P 5/24), contraceptivos; A61P17 = drogas para desordens dermatológicas; A61P19 = drogas para desordens esqueléticas; A61P21 = drogas para desordens dos sistemas muscular e neuromuscular; A61P23 = anestésicos; A61P25 = drogas para desordens do sistema nervoso; A61P27 = drogas para distúrbios dos sentidos; A61P29 = agentes analgésicos não centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios, drogas anti-inflamatórias não esteroides; A61P31 = agentes anti-infecciosos, i.e. antibióticos, antissépticos, agentes quimioterápicos; A61P33 = agentes anti parasíticos; A61P35 = agentes antineoplásicos; A61P37 = drogas para desordens imunológicas ou alérgicas; A61P39= agentes protetores gerais ou anti nocivos; A61P41 = drogas usadas em métodos cirúrgicos; A61P43 = drogas para fins específicos, não previstos nos grupos A61P 1/00-A61P 41/00 (EPO, 2016).

Sendo uma empresa de menor dimensão, e com menores recursos, o número de famílias de patentes publicadas nos últimos 20 anos (**Figura 18-20**) é muito menor do que o observado para o Pfizer Inc.. A área dos agentes antineoplásicos (cancro) foi aquela em que a Amgen mais apostou nos últimos 20 anos, tendo publicado um total de 403 famílias de patentes. As seguintes maiores áreas de interesse da I&D da Amgen (com mais de 200 famílias de patente publicadas) foram por ordem decrescente: drogas para distúrbios do metabolismo; agentes analgésicos, antipiréticos ou inflamatórios não centrais (ex. agentes anti-reumáticos e não esteroides); drogas para alterações esqueléticas; drogas para distúrbios do SNC e, finalmente, drogas para distúrbios imunológicos ou alérgicos. Ao contrário da Pfizer Inc., os últimos 10 anos de I&D da Amgen Inc. foram os mais produtivos no que toca a invenções.

Desde 2003 a Amgen adquiriu 11 empresas, formou uma “*joint venture*” no Japão e uma aliança estratégica na China (**Tabela 4**).

Tabela 4. Aquisições levadas a cabo pela Amgen Inc. (Amgen, 2016).

Aquisição	Área de atuação	Ano de aquisição
Immunex Corporation (EUA)	Desenvolvimento de terapêuticas para o sistema imunitário (investigação de proteínas e anticorpos)	2002
Tularik Inc. (EUA)	Descoberta e desenvolvimento de medicamentos administrados por via oral que agem através da regulação da expressão génica	2004

Fontes: Relatórios financeiros da Amgen Inc.; Bloomberg

Tabela 4 (Continuação). Aquisições levadas a cabo pela Amgen Inc. (Amgen, 2016).

Aquisição	Área de atuação	Ano de aquisição
Abgenix Inc. (EUA)	Descoberta, desenvolvimento e produção de anticorpos terapêuticos humanos para o tratamento de várias condições de doenças, incluindo o cancro, a inflamação e doenças metabólicas.	2006
Avidia Inc.(EUA)	Descoberta e desenvolvimento de proteínas terapêuticas utilizadas no tratamento de áreas terapêuticas, como as doenças autoimunes, inflamação, oncologia e neurologia.	2006
Dompé Biotec, S.p.A (Itália)	Produção de medicamentos biotecnológicos. Estes produtos são utilizados no tratamento de hematologia, doenças infecciosas, nefrologia, oncologia, unidades de transfusão, e neuro-oncologia	2007
BioVex Inc. (EUA)	Desenvolvimento de medicamentos biológicos para o tratamento do cancro e prevenção de doenças infecciosas	2011
Mustafa Nevzat Pharmaceuticals A. S. (Turquia)	Produção de Ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) para várias áreas	2012
deCode Genetics ehf. (Islândia)	Desenvolve e oferece testes de diagnóstico para as variantes de genes	2012
Micromet Inc. (EUA)	Descoberta, desenvolvimento e comercialização de terapias baseadas em anticorpos para o tratamento do cancro.	2012
KAI Pharmaceuticals Inc. (EUA)	Pesquisa, desenvolvimento e produção de drogas para o tratamento de doenças renais crónica e doenças ósseas	2012
Onyx Pharmaceuticals Inc. (EUA)	Desenvolvimento e comercialização de terapias que visam os mecanismos moleculares que provocam cancro.	2013
Amgen Astellas BioPharma K.K. (Japão)	<i>“joint venture”</i>	2013
Aliança com Zhejiang Beta Pharma, Inc. (China)	<i>“joint venture”</i>	2013

Fontes: Relatórios financeiros da Amgen Inc.; Bloomberg

As aquisições e alianças levadas a cabo pela Amgen Inc demonstram uma estratégia de contínua especialização nas suas áreas de desenvolvimento e uma tentativa de se expandir globalmente.

Segundo a FDA (FDA, 2016), no período 2003-2015, a Amgen e suas subsidiárias tiveram aprovação para comercialização de 1 NEM e 6 novas entidades biológicas (NEB) (**Tabela 5**). É importante referir que dos 7 novos produtos, 4 deles foram desenvolvidos internamente pela Amgen.

Tabela 5. Novos produtos da Amgen Inc. autorizados para comercialização pela FDA (FDA, 2016)

Data	Nova Entidade Molecular (NEM)	Nova Entidade Biológica (NEB)	Indicação Terapêutica	Inventor
2004	Sensipar/Mimpara (hidroclorato de cinacalcete)		Tratamento do hiperparatiroidismo (HPT) Redução da hipercalcemia em doentes com: carcinoma da paratiroide.	NPS Pharmaceuticals, Inc. (Salt Lake City, UT) The Brigham and Women's Hospital (Boston, EUA)
2006		Vectibix (panitumumab)	Indicado para o tratamento de doentes adultos com carcinoma colo-retal metastizado (CCRM)	Symphogen A/S (Lyngby, Dinamarca)
2008		Nplate (romiplostim)	Indicado em doentes adultos com púrpura trombocitopénica imune (PTI) (idiopática) crónica, refratários a outros tratamentos (ex. corticosteróides, imunoglobulinas)	Amgen Inc. (Thousand Oaks, EUA)

Tabela 5 (Continuação). Novos produtos da Amgen Inc. autorizados para comercialização pela FDA (FDA, 2016)

Data	Nova Entidade Molecular (NEM)	Nova Entidade Biológica (NEB)	Indicação Terapêutica	Inventor
2010		Prolia (denosumab)	Tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa e em homens com um risco aumentado de fraturas. Tratamento do risco aumentado de fraturas em homens com cancro da próstata	Amgen Inc. (Thousand Oaks, EUA) Amgen Fremont Inc. (Fremont, EUA)
2010		Xvega (denosumab)	Reduz o risco de complicações ósseas e dor nos ossos causadas por cancro de mama em estado avançado (tendo-se espalhado para os ossos)	Amgen Inc. (Thousand Oaks, EUA) Amgen Fremont Inc. (Fremont, EUA)
2014		Blincyto (blinatumomab)	Está indicado para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras, cromossoma Filadélfia negativo, em recaída ou refratária	Micromet AG (Munique, Alemanha)
2015		Repatha (evolocumab)	indicado para o tratamento do colesterol alto em adultos com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar) ou dislipidemia mista	Amgen Inc. (Thousand Oaks, EUA)

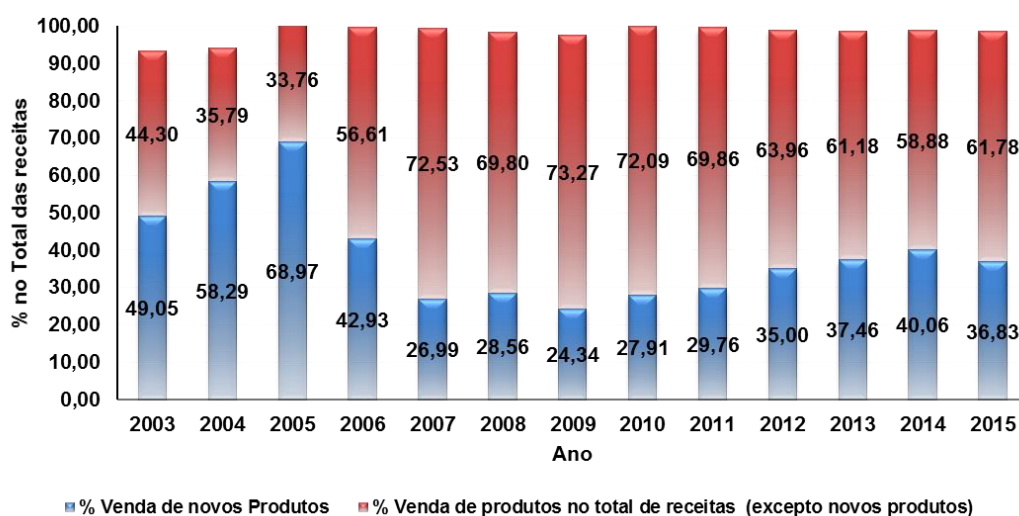


Figura 21. Percentagem dos produtos farmacêuticos mais vendidos e dos novos produtos farmacêuticos nas receitas totais da Amgen Inc. (dados obtidos a partir da tabela A. 2 presente no Anexo A).

Como se pode observar no gráfico acima (**Figura 21**), o rácio de novos produtos nas receitas da empresa durante o período analisado é importante, atingindo uma média de 54% das receitas totais nos primeiros 4 anos analisados e uma média de 37% nos 4 últimos anos, sendo 2009 o ano em que estes novos produtos menos contribuíram para o total de receitas da Amgen (24,34%), o que contrasta com a análise elaborada para a Pfizer, onde o maior rácio de contribuição de novos produtos foi de 29,91% em 2013. De notar, no entanto, que nos últimos anos analisados as receitas provenientes de produtos inovadores não tiveram tanto peso no total das receitas quanto os primeiros anos para a Amgen.

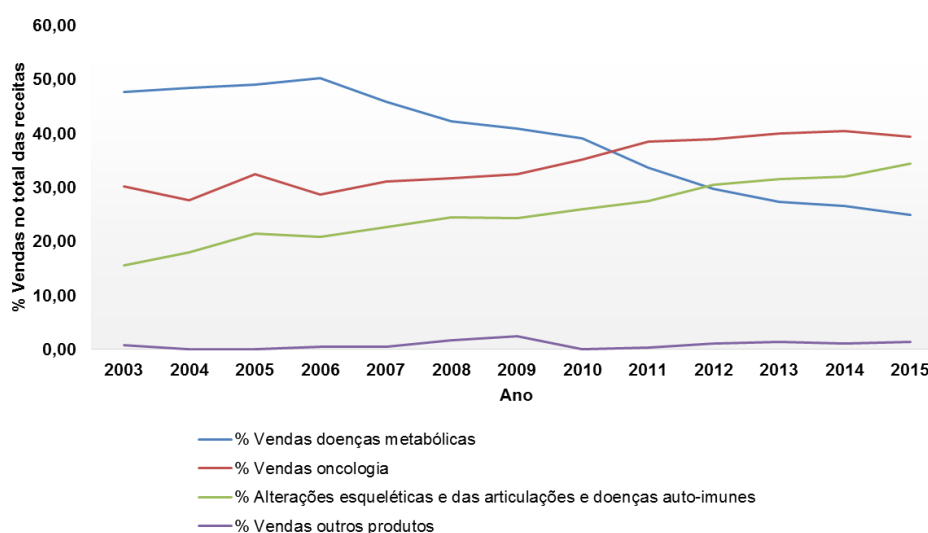


Figura 22. Percentagem (%) de cada área de terapêutica no total das receitas da Amgen Inc. (dados obtidos a partir da tabela A. 2 presente no Anexo A).

A Amgen tem sentido nos últimos anos uma certa concorrência na área das doenças metabólicas, principalmente com a autorização para comercialização de biossimilares dos seus produtos mais vendidos nesta área, o Neulasta e o Epogen. As outras duas áreas de comercialização também têm sofrido concorrência, contudo continuam o seu crescimento (**Figura 22, Tabela A. 2**). Como já foi referido atrás, a substituição de um medicamento biológico por um biossimilar não é tão fácil como a substituição de um medicamento “clássico” pelo seu genérico (intercambialidade), desta forma, a concorrência após a expiração de patentes que se faz sentir no setor biofarmacêutico não é tão forte como a que se faz sentir nos restantes setores da indústria farmacêutica. Por este motivo se observa a aposta das grandes empresas farmacêuticas em adquirir pequenas biofarmacêuticas.

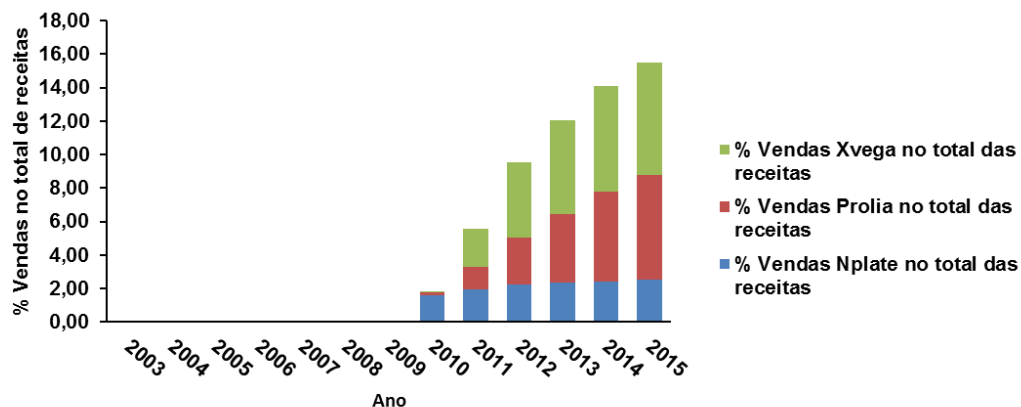


Figura 23. Percentagem (%) dos produtos provenientes da I&D interna no total das receitas da Amgen Inc. (dados obtidos a partir da tabela A. 2 presente no Anexo A).

A partir da **Figura 23** observa-se que a I&D interna da Amgen tem contribuído para uma contínua inovação do “*portfolio*” dos seus produtos, representando conjuntamente já mais de 10% do total das receitas nos últimos 3 anos.

Mais uma vez, tendo em conta que atualmente o custo de desenvolvimento de um novo medicamento é de 2500 milhões de dólares (DiMasi *et al.*, 2016)), o desenvolvimento destas drogas representa cerca de 25% do total de 40414 milhões de dólares investidos em I&D durante 13 anos. As receitas geradas por estes produtos foram de: 4752 milhões de dólares com o XVEGA, 3794 milhões de dólares com o Prolia e 2315 milhões de dólares com o Nplate. O retorno ao investimento foi de 44,81%.

4.3. Teva Pharmaceutical Industries Limited

A Teva Industries Limited (Teva) é uma empresa israelita fundada em 1944. A Teva é uma das maiores empresas globais de produção e distribuição de medicamentos genéricos. Adicionalmente, produz alguns medicamentos de referência e IFAs, podendo estes últimos ser vendidos a terceiros ou usados pela própria Teva na produção dos seus medicamentos (integração vertical) (Teva, 2016).

As receitas da Teva (**Figura 24**) aumentaram substancialmente nos últimos anos, devido sobretudo ao aumento do seu “*portfolio*” de medicamentos genéricos, beneficiando da expiração de importantes patentes de medicamentos de referência.

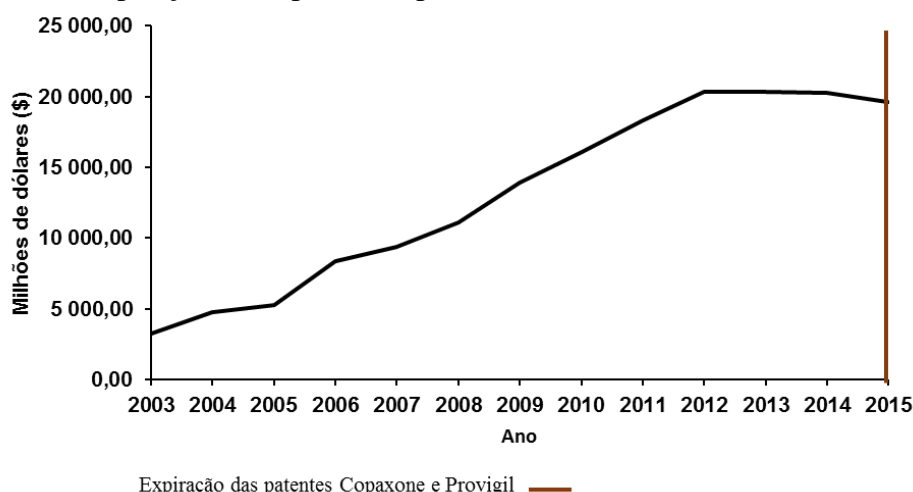


Figura 24. Receitas provenientes da venda de produtos farmacêuticos pela Teva Pharmaceutical Industries Limited (Teva, 2016).

A despesa em I&D (**Figura 25**) corresponde a uma média de 6,64% do valor das receitas, sendo que esta despesa esteve afetada principalmente à I&D de medicamentos genéricos até 2011. A partir desta data a despesa em I&D para desenvolver produtos não genéricos aumentou substancialmente, provavelmente devido à inclusão da Cephalon.

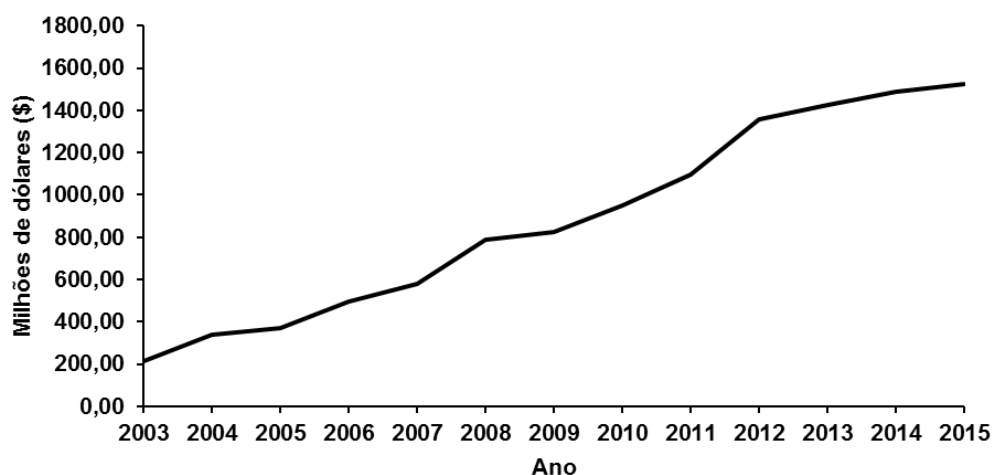


Figura 25. Despesa em I&D da Teva Pharmaceutical Industries Limited (Teva, 2016).

Mais uma vez, o estudo do número de patentes foi também elaborado para a Teva.

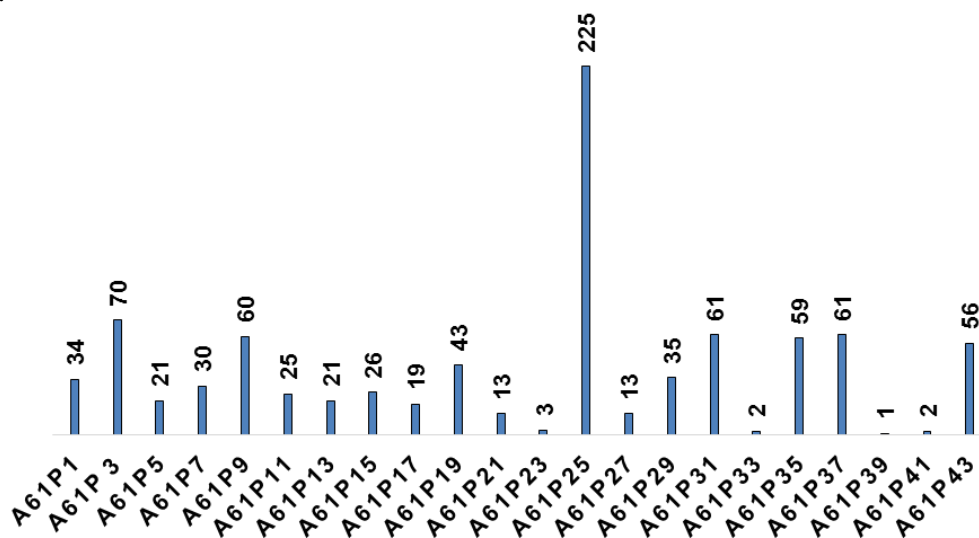


Figura 26. Número de famílias de patentes no período 1995-2015. A61P1 = drogas para desordens do trato alimentar e sistema digestivo; A61P3 = drogas para desordens do metabolismo; A61P5 = drogas para desordens do sistema endócrino; A61P7 = drogas para desordens sanguíneas ou do fluido extracelular; A61P9 = drogas para desordens do sistema cardiovascular; A61P11 = drogas para desordens do sistema respiratório; A61P13 = drogas para desordens do sistema urinário (exceto diuréticos = A61P 7/10); A61P15 = drogas para desordens genitais ou sexuais (para desordens de hormonas sexuais = A61P 5/24), contraceptivos; A61P17 = drogas para desordens dermatológicas; A61P19 = drogas para desordens esqueléticas; A61P21 = drogas para desordens dos sistemas muscular e neuromuscular; A61P23 = anestésicos; A61P25 = drogas para desordens do sistema nervoso; A61P27 = drogas para distúrbios dos sentidos; A61P29 = agentes analgésicos não centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios, drogas anti-inflamatórias não esteroides; A61P31 = agentes anti-infecciosos, i.e. antibióticos, antissépticos, agentes quimioterápicos; A61P33 = agentes anti parasíticos; A61P35 = agentes antineoplásicos; A61P37 = drogas para desordens imunológicas ou alérgicas; A61P39= agentes protetores gerais ou anti nocivos; A61P41 = drogas usadas em métodos cirúrgicos; A61P43 = drogas para fins específicos, não previstos nos grupos A61P 1/00-A61P 41/00 (EPO, 2016).

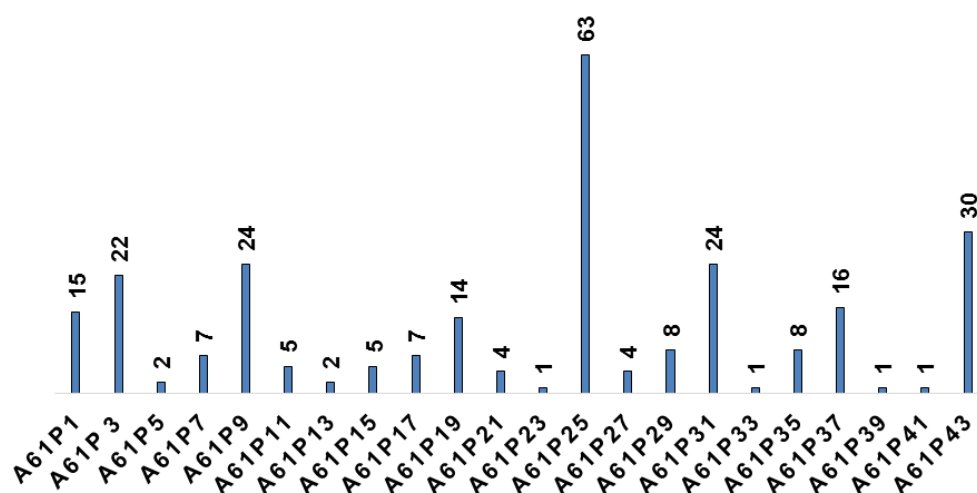


Figura 27. Número de famílias de patentes no período 1995-2005. A61P1 = drogas para desordens do trato alimentar e sistema digestivo; A61P3 = drogas para desordens do metabolismo; A61P5 = drogas para desordens do sistema endócrino; A61P7 = drogas para desordens sanguíneas ou do fluido extracelular; A61P9 = drogas para desordens do sistema cardiovascular; A61P11 = drogas para desordens do sistema respiratório; A61P13 = drogas para desordens do sistema urinário (exceto diuréticos = A61P 7/10); A61P15 = drogas para desordens genitais ou sexuais (para desordens de hormonas sexuais = A61P 5/24), contraceptivos; A61P17 = drogas para desordens dermatológicas; A61P19 = drogas para desordens esqueléticas; A61P21 = drogas para desordens dos sistemas muscular e neuromuscular; A61P23 = anestésicos; A61P25 = drogas para desordens do sistema nervoso; A61P27 = drogas para distúrbios dos sentidos; A61P29 = agentes analgésicos não centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios, drogas anti-inflamatórias não esteroides; A61P31 = agentes anti-infecciosos, i.e. antibióticos, antissépticos, agentes quimioterápicos; A61P33 = agentes anti parasíticos; A61P35 = agentes antineoplásicos; A61P37 = drogas para desordens imunológicas ou alérgicas; A61P39= agentes protetores gerais ou anti nocivos; A61P41 = drogas usadas em métodos cirúrgicos; A61P43 = drogas para fins específicos, não previstos nos grupos A61P 1/00-A61P 41/00 (EPO, 2016).

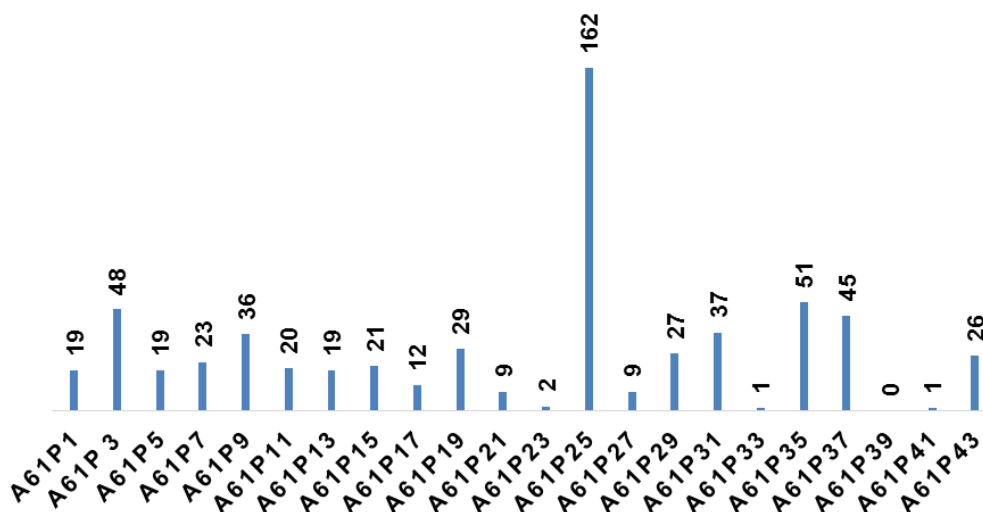


Figura 28. Número de famílias de patentes no período 2006-2015. A61P1 = drogas para desordens do trato alimentar e sistema digestivo; A61P3 = drogas para desordens do metabolismo; A61P5 = drogas para desordens do sistema endócrino; A61P7 = drogas para desordens sanguíneas ou do fluido extracelular; A61P9 = drogas para desordens do sistema cardiovascular; A61P11 = drogas para desordens do sistema respiratório; A61P13 = drogas para desordens do sistema urinário (exceto diuréticos = A61P 7/10); A61P15 = drogas para desordens genitais ou sexuais (para desordens de hormonas sexuais = A61P 5/24), contraceptivos; A61P17 = drogas para desordens dermatológicas; A61P19 = drogas para desordens

esqueléticas; A61P21 = drogas para desordens dos sistemas muscular e neuromuscular; A61P23 = anestésicos; A61P25 = drogas para desordens do sistema nervoso; A61P27 = drogas para distúrbios dos sentidos; A61P29 = agentes analgésicos não centrais, antipiréticos ou anti-inflamatórios, drogas anti-inflamatórias não esteroides; A61P31 = agentes anti-infecciosos, i.e. antibióticos, antissépticos, agentes quimioterápicos; A61P33 = agentes anti parasíticos; A61P35 = agentes antineoplásicos; A61P37 = drogas para desordens imunológicas ou alérgicas; A61P39 = agentes protetores gerais ou anti nocivos; A61P41 = drogas usadas em métodos cirúrgicos; A61P43 = drogas para fins específicos, não previstos nos grupos A61P 1/00-A61P 41/00 (EPO, 2016).

Durante o período analisado (**Figuras 26-28**), a Teva publicou um total de 880 famílias de patentes respeitantes à categoria atividades terapêuticas específicas de compostos químicos ou preparações medicinais (A61P), um total muito inferior às patentes publicadas pela Pfizer e Amgen (10137 e 3295 respetivamente). Sendo uma empresa que produz maioritariamente medicamentos genéricos, seria expectável este baixo valor neste indicador. No entanto é observável uma especialização da I&D na área das drogas para o SNC, sendo exemplos os produtos de referência que a Teva desenvolveu nos últimos anos, o Copaxone (esclerose múltipla) e o Azilect (doença de Parkinson).

Desde 2003 a Teva adquiriu 11 empresas, algumas das quais multinacionais produtoras de genéricos, como a Ivax, a Barr e a Ratiofarm, outras distribuidoras em vários países e algumas empresas de biotecnologia. Adicionalmente formou 3 “*joint ventures*” no Japão, 1 com o grupo Lonza (Suíça) e 1 com a multinacional de bens de consumo Procter & Gambler para produção para o mercado de medicamentos de venda livre. Estas aquisições e parcerias demonstram uma estratégia para obter diversificação de mercados e produtos. Adicionalmente, a aquisição da Cephalon em 2011 indica uma estratégia de produzir também medicamentos de referência, nomeadamente na área do SNC (**Tabela 6**).

Tabela 6. Aquisições levadas a cabo pela Teva Pharmaceutical Industries Limited (Teva, 2016).

Aquisição	Área de atuação	Ano de aquisição
Sicor (EUA)	Produção e comercialização de produtos genéricos injetáveis, IFAs, e biossimilares. Os produtos da empresa incluem anti-inflamatórios, antibióticos, oncolíticos, analgésicos, imunossuppressores, agentes bloqueadores neuromusculares e relaxantes musculares.	2004
Dorom S.r.l. (Itália)	Um dos maiores fornecedores de medicamentos genéricos para o mercado de retalho italiano	2004

Fontes: Teva, 2016; Bloomberg

Tabela 6 (Continuação). Aquisições levadas a cabo pela Teva Pharmaceutical Industries Limited (Teva, 2016).

Aquisição	Área de atuação	Ano de aquisição
Ivax Corporation (EUA)	Empresa multinacional farmacêutica de genéricos. A empresa oferece medicamentos para a dor, doenças respiratórias, oncologia e saúde feminina, bem como produtos veterinários e nutracêuticos	2006
Barr Pharmaceuticals, Inc. (EUA)	Empresa multinacional farmacêutica de genéricos. A empresa oferece produtos farmacêuticos na área da saúde feminina, oncologia, cardiovascular, anti-infeccioso e psicoterapêuticos	2008
CoGenesys, Inc. (EUA)	Biofarmacêutica. Desenvolve peptídeos e medicamentos à base de proteínas para o cancro, doenças cardiovasculares, metabólicas, infecciosas, autoimunes e doenças do SNC	2008.
Bentley Pharmaceuticals, Inc. (Espanha)	Produção e comercialização de produtos de referência e genéricos sobretudo para o mercado espanhol	2008
Teva-Kowa Pharma Co., Ltd adquiriu a totalidade das ações em 2011 (Japão)	<i>“Joint venture”</i>	2008
TL Biopharmaceuticals AG	<i>“Joint venture”</i> com a Lonza Group AG (Suíça)	2009
Taisho Pharmaceutical Industries Ltd., (Japão)	<i>“Joint venture”</i>	2009
Ratiopharm (Alemanha)	A segunda maior produtora de medicamentos genéricos da Alemanha e a sexta maior empresa de medicamentos genéricos em todo o mundo	2010
Laboratoire Théramex (Mónaco)	Aquisição à Merck KGaA . A carteira de produtos da Theramex inclui uma grande variedade de produtos para a saúde das mulheres vendidos em mais de 50 países, incluindo ginecologia, osteoporose, perimenopausa, menopausa e produtos contraceptivos	2010
Corporación Infarmasa (Perú)	Desenvolvimento, produção e comercialização de mais de 500 medicamentos genéricos de referência e sem marca	2011
Cephalon, Inc. (EUA)	Investigação e desenvolvimento de medicamentos para doenças do SNC, dor e cancro	2011
Taiyo Pharmaceutical Industry Co. Ltd. (Japão)	Produção de medicamentos genéricos. Fornecimento de serviços de produção e embalagem por contrato para empresas farmacêuticas no Japão	2011

Fontes: Teva, 2016; Bloomberg

Tabela 6 (Continuação). Aquisições levadas a cabo pela Teva Pharmaceutical Industries Limited (Teva, 2016).

Aquisição	Área de atuação	Ano de aquisição
PGT Consumer Healthcare (Reino Unido)	<i>Joint Venture</i> – com a Procter & Gamble para a produção de produtos de venda livre nos mercados fora dos EUA	2011
CureTech Ltd. (75%) (EUA)	Empresa de biotecnologia que desenvolve produtos de imunomoduladores, novos e de largo espectro, para o tratamento e controlo do cancro	2011
Handok Pharmaceutical Co., Ltd (Coreia do Sul)	<i>“Joint venture”</i>	2012
MicroDose Therapeutx Inc. (EUA)	Desenvolvimento de produtos pulmonares e orais para doenças respiratórias (asma e doença pulmonar obstrutiva crônica), diabetes, hipertensão e antídotos	2013
NuPathe Inc. (EUA)	Desenvolvimento e comercialização de produtos de referência para distúrbios neurológicos e psiquiátricos	2014
Takeda Pharmaceutical Company Limited (51% Teva) (Japão)	<i>“Joint venture”</i>	2015
Actavis Generics (EUA)	Aquisição à Allergan Plc. – Multinacional de genéricos	2015
Auspex Pharmaceuticals, Inc. (EUA)	Biofarmacêutica inovadora especializada na aplicação química de deutério a moléculas conhecidas para criar novas terapias com melhores perfis de segurança e eficácia. Os produtos candidatos da empresa são utilizados para abordar as necessidades médicas principalmente em perturbações do movimento hiperkinético, tais como a doença de Huntington, discinesia tardia, e síndrome de Tourette, bem como outras doenças órfãs	2015

Fontes: Teva, 2016; Bloomberg

Segundo a FDA (FDA, 2016), no período 2003-2015, a Teva e suas subsidiárias tiveram aprovação para comercialização de 1 NEM e a aprovação de 301 novos medicamentos genéricos (**Tabela 7**).

Tabela 7. Novos produtos da Teva Pharmaceutical Industries Limited autorizados para comercialização pela FDA (FDA, 2016).

Data	Nova Entidade Molecular (NEM)	Indicação Terapêutica	Inventor
2006	Azilect (mesilato de rasagiline)	Tratamento da doença de Parkinson de origem idiopática	Teva Pharmaceutical Industries, Ltd. (Israel) Technion Research and Development Foundation Ltd. (Israel)

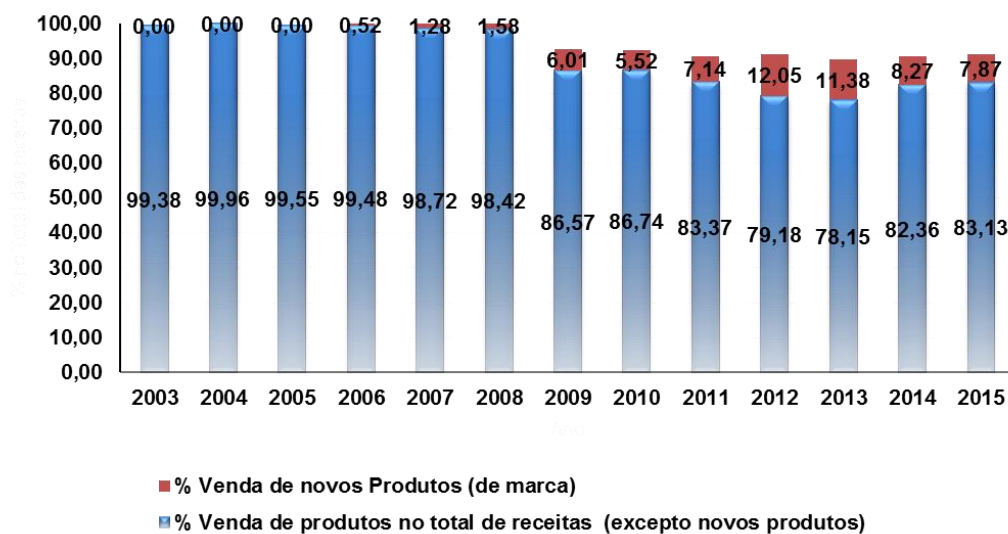


Figura 29. Percentagem dos produtos farmacêuticos mais vendidos e dos novos produtos farmacêuticos de referência nas receitas totais da Teva Pharmaceutical Industries Limited (dados obtidos a partir da tabela A. 3 presente no Anexo A).

Os dados acima representados (**Figura 29**) foram obtidos seguindo a mesma metodologia descrita para as outras duas empresas analisadas. No caso da Teva, os novos produtos correspondem somente a medicamentos de referência, uma vez que o objetivo de análise desta dissertação é avaliar a inovação de produto. Na análise às outras duas empresas não houve necessidade dessa discriminação uma vez que a Pfizer e a Amgen, no período analisado, não comercializavam medicamentos genéricos. As receitas provenientes de novos produtos aumentaram nos últimos 6 anos devido à comercialização do novo produto Azilect, mas sobretudo devido aos produtos provenientes da aquisição da Cephalon (**Tabela A. 3**), sendo, no entanto, interessante observar que nos últimos 4 anos estes produtos corresponderam a uma média de 10 % no total das receitas da empresa.

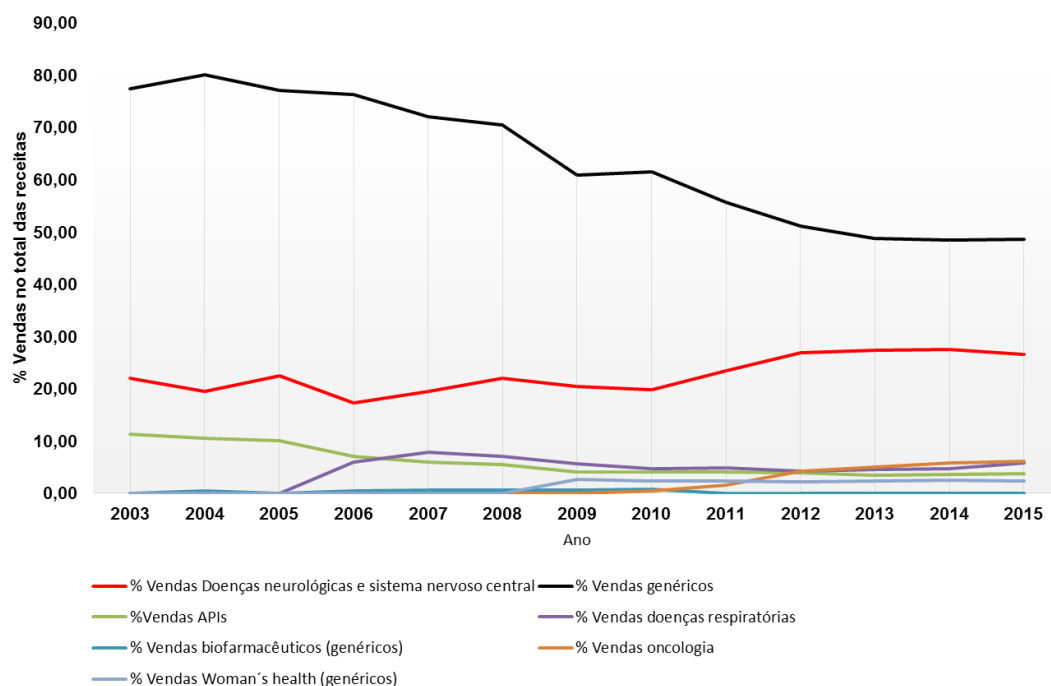


Figura 30. Percentagem (%) de cada área de terapêutica no total das receitas da Teva Pharmaceutical Industries Limited (dados obtidos a partir da tabela A. 3 presente no Anexo A).

Pela análise do gráfico acima (**Figura 30**), é possível observar que a quota de medicamentos genéricos no total das receitas da empresa tem vindo a diminuir e a área de medicamentos para doenças neurológicas e do SNC tem vindo a aumentar, representando em 2015 50.92% e 26.53% respetivamente.

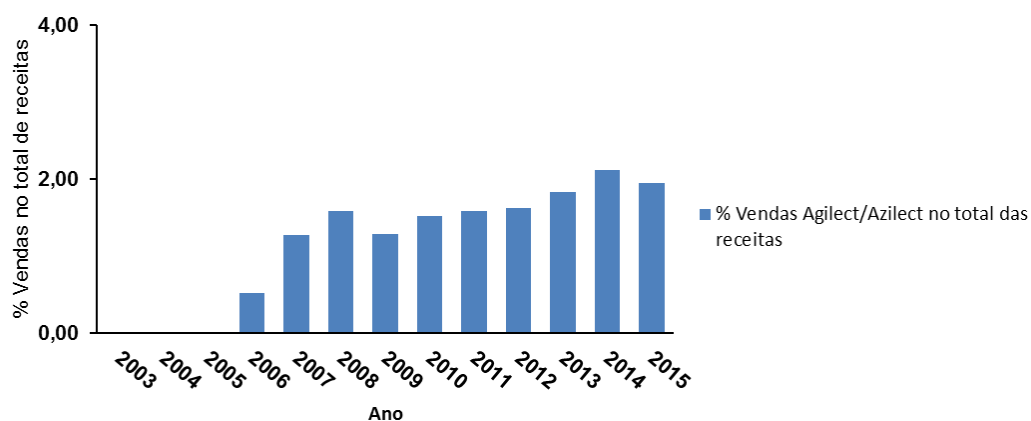


Figura 31. Percentagem (%) dos produtos provenientes da I&D interna no total das receitas (dados obtidos a partir da tabela A. 3 presente no Anexo A).

A I&D interna da Teva tem contribuído com menos de 2% do total das receitas nos últimos anos (**Figura 31**). Contabilizando o rácio do custo de desenvolvimento de um medicamento pelo investimento total em I&D, o desenvolvimento deste produto representou cerca de 21,33% do total de ca. de 11450 mil milhões de dólares investidos durante 13 anos. As receitas obtidas desde o lançamento do produto foram 2560 milhões de dólares, sendo o retorno ao investimento de 2,6%.

5. Conclusões

Como conclusão, a partir deste trabalho pode-se afirmar que a “queda das patentes” e a concorrência de medicamentos genéricos teve um impacto negativo no modelo de negócio da Pfizer. Não é a primeira vez, ao longo dos seus 167 anos de existência, que a Pfizer se deparou com a expiração de patentes, no entanto a conjuntura atual é muito peculiar, uma vez que para além da concorrência de genéricos, a empresa depara-se com a concorrência de outros medicamentos de referência mais inovadores provenientes do novo paradigma tecnológico que é a biotecnologia, e sendo detentora de tecnologia que poderá tornar-se obsoleta com a mudança de paradigma não foi capaz de adotar uma estratégia que permitisse a produção de medicamentos inovadores e ganhar novas vantagens competitivas no mercado. Os indicadores usados neste trabalho demonstram efetivamente que a Pfizer não é uma empresa inovadora. A empresa não foi capaz de reproduzir o seu modelo de negócio que assentava sobretudo na descoberta e desenvolvimento de “*blockbusters*” e prevendo a perda de rentabilidade e quota de mercado dos seus produtos mais vendidos para os concorrentes medicamentos genéricos, viu-se obrigada a adquirir outras empresas para manter a sua posição e poder crescer no futuro. Algumas das empresas adquiridas são também multinacionais, outras biofarmacêuticas e de medicamentos genéricos. Esta estratégia, para além de ter possibilitado minimizar o impacto negativo da “queda das patentes” dado que permitiu à Pfizer o acesso aos produtos geradores de receitas das empresas adquiridas, facilitou também o acesso ao conhecimento adicional de I&D de drogas e de processos de produção e ao “*pipeline*” dessas mesmas empresas, assim como uma expansão dos seus canais de distribuição e uma maior diversificação de áreas de mercado. Adicionalmente devido aos seus poderosos departamentos de marketing e distribuição a marca Pfizer é muito reconhecida, e com esse reconhecimento a empresa consegue fazer acordos estratégicos para co-promoção e distribuição de produtos de outras farmacêuticas, como o Enbrel por exemplo que é produzido pela Amgen, obtendo também desta forma receitas adicionais.

Quanto à líder do setor biofarmacêutico, Amgen, pode concluir-se que é bastante inovadora. O investimento na sua I&D interna é superior à média da indústria farmacêutica. Adicionalmente, dos 7 novos produtos lançados no mercado pela empresa

no período 2003-2015, 4 são provenientes da sua I&D interna (com metade do investimento da Pfizer) e só no ano 2015 representaram já ca. 15% do total das receitas obtidas. O retorno do investimento em I&D foi o mais alto das 3 empresas analisadas (44,81% para a Amgen, 19,19% para a Pfizer e 2,6% para a Teva). Ao longo dos últimos 12 anos a empresa mais que duplicou as suas receitas, sendo os novos produtos lançados responsáveis por cerca de 50% (média de todos os anos analisados) do total das receitas. A Amgen adquiriu várias biofarmacêuticas mais pequenas ao longo dos anos numa estratégia de aprofundamento de conhecimento tácito e explícito em I&D e nos processos de produção biotecnológicos, e claro para ter acesso ao “*pipeline*” das empresas adquiridas. A Amgen Inc. também teve produtos com patentes expiradas, no entanto não sentiu ainda a concorrência, neste caso de medicamentos biossimilares, da mesma forma que a Pfizer Inc., uma vez que esta empresa é uma biofarmacêutica produtora de alguns dos medicamentos mais inovadores do mercado. Como já foi referido na discussão, a área ainda goza uma vantagem de “*first mover*” no que toca à tecnologia e as barreiras à entrada nesta área são muito maiores do que na área farmacêutica tradicional. Daí que atualmente as principais produtoras de biossimilares sejam as multinacionais farmacêuticas que têm capacidade para investir e que tentam penetrar no mercado através da aquisição de pequenas biofarmacêuticas e da introdução de biossimilares. Estas estão a adotar a estratégia de combater a concorrência das biofarmacêuticas da mesma forma que as empresas de genéricos adotaram para combater o monopólio da indústria farmacêutica tradicional (Nisen, 2016). Como resposta a essa concorrência, e também para poder expandir os seus mercados de atuação, a empresa está já a produzir biossimilares (Nisen, 2016).

A Teva foi uma das beneficiadas com a “queda das patentes”. Ao longo do período analisado a empresa teve um aumento considerável de receitas devido à introdução de mais de 3 centenas de medicamentos genéricos de produtos com patentes expiradas, à aquisição de várias concorrentes, assim como parcerias e “*joint ventures*” que ajudaram a aumentar os seus canais de distribuição. Os resultados dos indicadores obtidos neste estudo para a Teva eram já espectáveis, uma vez que sendo uma empresa produtora e distribuidora de medicamentos genéricos, não se supunha que fosse inovadora no que diz respeito ao desenvolvimento de produto. Contudo, nos últimos anos e após a aquisição sobretudo da Cephalon, o investimento em I&D tem aumentado

e a empresa lançou um novo medicamento original para a doença de Parkinson. Este produto provém da sua I&D interna que, como indica a análise de publicações de patentes, se tem especializado na área do SNC (a doença de Parkinson é uma doença degenerativa do SNC). A I&D interna da Teva já tinha desenvolvido um outro produto, o “campeão de vendas” Copaxone, também este para o tratamento de uma doença do SNC. De realçar também que o peso dos medicamentos de referência nas receitas tem aumentado. Adicionalmente, a Teva adquiriu empresas na área dos medicamentos biológicos como estratégia de penetrar no mercado de biossimilares, no entanto esta área ainda não tem grande expressão no seu “*portfolio*”. A partir da análise poder-se-á concluir que a Teva pretende apostar no desenvolvimento e produção de medicamentos de referência para não estar tão dependente do setor dos medicamentos genéricos já muito saturado, e ganhar vantagens competitivas com o monopólio obtido a partir da criação de produtos inovadores.

Adaptando a classificação usada no “Innovation Union Scoreboard” (União Europeia, 2015) apenas à inovação de produto pode-se classificar a Amgen Inc. como líder de inovação, a Pfizer Inc. é neste momento uma seguidora da inovação e a Teva Pharmaceuticals Industries Limited é um inovadora modesta.

Como trabalho futuro, será interessante continuar a monitorizar as três empresas para saber se as estratégias aplicadas irão criar vantagens competitivas sustentáveis e acelerar a inovação. Será interessante observar sobretudo a Amgen quando a biotecnologia for já uma tecnologia largamente difundida e estandardizada, e a produção e licenciamento de biossimilares mais regulamentado e mais célere, para saber se o seu crescimento orgânico impediu, tal como à Pfizer Inc., de ser flexível o suficiente para estar a par dos desenvolvimentos tecnológicos e continuar a produzir produtos inovadores para fazer face a futuras expirações de patentes dos seus produtos.

Bibliografia consultada

- Acs, Z. J., L. Anselin e A. Varga (2002), “Patents and innovation counts as measures of regional production of new knowledge”, *Research Policy*, Vol. 31, pp. 1069–1085.
- Adams, R, Neely, A., Yaghi, B., Bessant, J. (2008), “Proposal for Measures of Firm-Level Innovation Performance in 12 Sectors of UK Industry”, Working Paper, National Endowment for Science Technology and the Arts, Reino Unido.
- Alazraki, M. (2011), “The 10 biggest-selling drugs that are about to lose their patent”, <http://www.aol.com/article/2011/02/27/top-selling-drugs-are-about-to-lose-patent-protection-ready/19830027/>, acedido em 12 de Abril de 2016.
- Amgen Inc. (2016), “Annual Reports”, <http://investors.amgen.com/phoenix.zhtml?c=61656&p=irol-reportsannual>, acedido em 10 de Janeiro de 2016.
- Andrew, J. P., H. L. Sirkin, K. Haanæs e D. C. Michael, (2007), “Measuring Innovation 2007”, Boston Consulting Group.
- Bakthavathsalam, G. (2006), “Generic drugs: cost effective alternate to branded drugs”, *Health Administrator*, Vol . 19, Nº 1, pp.16-19.
- Bessen, J. (2006). “The value of U.S. patents by owner and patent characteristics”. Paper 06-46, Boston University School of Law Working.
- Boldrin, M. e D. K. Levine (2013), “The Case Against Patents”, *Journal of Economic Perspectives*, Vol. 27, Nº 1, pp. 3-22.
- Caraça, J., Ferreira, e S. Mendonça (2007), “A chain-interactive innovation model for the learning economy: Prelude for a proposal”, Working Paper 012/2007/DE, Departamento de Economia (ISEG), UTL.
- Carrera, F. e M. Burnier (2009), "Use of Darbepoetin Alfa in the Treatment of Anaemia of Chronic Kidney Disease: Clinical and Pharmacoeconomic Considerations." *NDT Plus*, Vol. 2 (supl. 1), pp. i9-i17.

- Carvalho, L. M. M. T. (2007), *Inovação e I&D na Indústria Farmacêutica Portuguesa, Caso Bial* [dissertação], Faculdade de Economia da Universidade do Porto.
- Cornelli, F. e Schankerman, M. (1999). “Patent renewals and R&D incentives”, *RAND Journal of Economics*, Vol. 30, Nº 2, 197–213.
- DiMasi, J.A., Grabowskib, H. G. e R. W. Hansenc. (2016), “Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs”, *Journal of Health Economics*, 47, 20-33.
- Diniz, P. J. S. (2011). *Inovação na indústria farmacêutica portuguesa de medicamentos genéricos* [dissertação], Instituto Superior de Economia e Gestão, UTL, Lisboa.
- Entezarkheir, M. (2010), *Essays on Innovation, Patents, and Econometrics* [tese], University of Waterloo, Canadá.
- EFPIA (2015), “The Pharmaceutical Industry in Figures, Key data 2015”, The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations, Belgica.
- EPO (2016), “Global Patent Index”, <https://data.epo.org/expert-services/index-2-2-8.html>, acessado em 20 de Março de 2016.
- Figueiredo, A. M.; Pessoa, A. e Silva, M. R. (2008), *Crescimento Económico*, 2ª edição, Lisboa: Escolar Editora (ISBN: 978-972-592-225-5).
- Freeman, C. e C. Perez.(1988), “Structural crises of adjustment: Business cycles and investment behaviour,” em G. Dosi et al. (Eds.), *Technical Change and Economic Theory*, pp. 38-61, Londres: Pinter Publishers.
- FDA (2015), “Patents and Exclusivity”, FDA/CDER SBIA Chronicles, <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/SmallBusinessAssistance/UCM447307.pdf>, acessado em 15 de Julho 2016.
- FDA (2016), “FDA Approved drug products”, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Reports.ReportsMenu>, acessado em 20 de Janeiro 2016.
- Gotsch, M. e Hipp, C. (2014), “Using Trademarks to Measure Innovation in Knowledge-Intensive Business Services”, *Technology Innovation Management Review*, Vol. 4, Nº 5, pp. 18–30.

- Hall, B. H. (2011), “Innovation and productivity”, *Nordic Economic Policy Review*, N° 2/2011.
- Hall, B. H. e N. Rosenberg (2010), “Introduction to the Handbook”, in B. H. Hall. e N. Rosenberg (editores), *The Handbook of the Economics of Innovation*, Vol. 1, pp-4-9, Oxford: Elsevier.
- Henderson, R. M., e Clark, K. B. (1990), “Architectural innovation: The reconfiguration of existing product technologies and the failure of established firms”, *Administrative Science Quarterly*, 9-30.
- Herper, M. (2011), “Why there will never be another drug like Lipitor”, <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2011/11/30/why-there-will-never-be-another-drug-like-lipitor/#318a657e669c>, acedido em 20 de Abril de 2016.
- Hobday M. (2005), “Firm-level Innovation Models: Perspectives on Research in Developed and Developing Countries”, *Technology Analysis & Strategic Management*, 17(2), 121-146.
- Houlton, S. (2009) “Pharma refocuses on patente cliff”, <http://www.rsc.org/chemistryworld/Issues/2009/January/PharmaRefocusesOnThePatentCliff.asp> acedido em 20 de Outubro de 2015.
- IMS (2011), *The Global Use of Medicines: Outlook Through 2015*, IMS Institute for Healthcare Informatics.
- Interfarma (2012), “Entendendo os medicamentos biológicos”, <http://www.interfarma.org.br/uploads/biblioteca/34-biologicos-site.pdf>, acedido em 12 de Abril de 2016.
- Kenley, J. (2011), “The Pharmaceutical Patent Cliff”, https://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CB4QFjAAahUKEwiN-66kiofJAhUJ7RQKHctICy0&url=http%3A%2F%2Fwww.galliard.com%2F_literature_66302%2FThe_Pharmaceutical_Patent_Cliff&usg=AFQjCNFcaC7P8GPnY_OZaALH2ZDSYh4-mw&sig2=SCmJYFX2PXvI_mNBOrjRg&bvm=bv.106923889,d.d24, acedido em 20 de Outubro 2015.

- Kim, H. R. (2014), “Formulation of a Success Model in Pharmaceutical R&D”, *Efficient Innovation Model*, Vol. 4, Nº 1, pp. 1-9.
- Kline, S.J., e Rosenberg, N. (1986), “An overview of innovation”, em R. Landau & N. Rosenberg (orgs.), *The Positive Sum Strategy: Harnessing Technology for Economic Growth*, pp. 275- 306, Washington, DC, National Academy Press.
- Loa, A. W. e S.V. Naraharisettib (2014), “New financing methods in the Biopharma Industry: A case study of Royalty Pharma, Inc.”, *Journal Of Investment Management*, Vol. 12, Nº 1, pp. 4–19.
- Lundvall, B.-A. (2005), “National Innovation Systems – Analytical concept and development tool”, DRUID Tenth Anniversary Summer Conference on Dynamics of industry and innovation organizations, networks and systems, June 27-29, Copenhagen, Dinamarca.
- Nelson, R. R. (1992), “National Innovation Systems: A Retrospective on a Study”, *Industrial and Corporate Change*, 1(2), 347-374.
- Nisen, M. (2016), “With Biosimilars, Big Pharma Fights Itself”, <https://www.bloomberg.com/gadfly/articles/2016-07-12/biosimilars-get-more-generic-thanks-to-big-pharma>, acessado em 10 de Agosto 2016.
- OCDE (2002), *Frascati Manual*, Paris: OECD Publications.
- OCDE (2004), *Patents and Innovation: Trends and Policy Challenges*, Paris: OECD Publications.
- OCDE (2005), *Oslo Manual 3ª Ed.*, Paris: OECD Publications.
- Pavitt, K. (1984), “Sectoral patterns of technical change: Towards a taxonomy and a theory”, *Research Policy*, Vol. 13, pp. 343-373.
- Pessoa, Argentino (2013) *Essentials of Economic Growth*, CreateSpace, Charleston, SC., USA (ISBN: 978-1475193329).
- Pessoa, A. (2014) *Políticas de Inovação 2ª Ed.*, Charleston: CreateSpace
- Petrova, E. (2014), “Innovation in the Pharmaceutical Industry: The Process of Drug Discovery and Development”, em M. Ding et al. (Eds.) *Innovation and Marketing in the Pharmaceutical Industry*, pp. 19-81, Nova Iorque: Springer.

- Pfizer Inc. (2014), “Manual de Medicamentos Biológicos e Biossimilares”, <http://static.labnetwork.com.br.s3.amazonaws.com/wordpress/wp-content/uploads/2014/07/Manual-Medicamentos-Biol%C3%B3gicos-e-Biossimilares.pdf>, acessado em 12 de Abril 2016.
- Pfizer Inc. (2016), “Pfizer Financial Reports”, http://www.pfizer.com/investors/financial_reports/financial_reports, acessado em 10 de Janeiro de 2016.
- PhARMA (2015), “Biopharmaceutical research & development: the process behind new medicines”, http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd_brochure.pdf, acessado em 30 de Abril de 2016.
- Pollack, A. (2012), “F.D.A. Approves New Anemia Drug”, <http://www.nytimes.com/2012/03/28/health/policy/fda-approves-new-anemia-drug.html?pagewanted=all&r=1>, acessado em 15 de Abril de 2016.
- Rafols, I., Hopkins, M. M., Hoekman, J., Siepel, J., O'Hare, A., Perianes-Rodríguez, A., e Nightingale, P. (2014), “Big pharma, little science?: A bibliometric perspective on Big Pharma's R&D decline”, *Technological Forecasting and Social Change*, 81, 22-38.
- Renauer, C. (2015), “Amgen turning the tables on 'generic' competition”, <http://www.fool.com/investing/general/2015/10/07/amgen-turning-the-tables-on-generic-competition.aspx>, acessado em 30 de Abril de 2016.
- Rockett, K. (2010), “Property Rights and Invention” em B. H. Hall. e N. Rosenberg (editores), *The Handbook of the Economics of Innovation*, Vol. 1, pp. 316-374, Oxford: Elsevier.
- Rogers, M (1998), “The definition and Measurement of Innovation”, Working Paper No. 10/98, Melbourne Institute of Applied Economics and Social Research The University of Melbourne.
- Romer, P. M. (1996), Why, indeed, in America? Theory, History and the Origins of Modern Economic Growth, Working Paper 5443, National Bureau of Economic Research Working Paper Series.
- Rothwell, R. (1992), “Successful industrial innovation: critical factors for the 1990s”,

- R&D Management*, 22(3), 1992.
- Scotchmer, S. (1999). "On the optimality of the patent renewal system". *RAND Journal of Economics*, Vol. 30, N° 2, 181–196.
- Schumpeter, Joseph (1912), *Theorie der Wirtschaftlichen Entwicklung* (2.^a edição 1926), Leipzig. Tradução inglesa: *The Theory of Economic Development*, Cambridge, Massachusetts, 1934.
- Solow, Robert M. (1956), "A Contribution to the Theory of Economic Growth", *Quarterly Journal of Economics*, Vol. 70(1), pp. 65-94.
- Schumpeter, J.A. (1912), *Theorie der Wirtschaftlichen Entwicklung* (2.^a edição 1926), Leipzig. Tradução inglesa: *The Theory of Economic Development*, Cambridge, Massachusetts, 1934.
- Schumpeter, J.A. (1942), *Capitalism, Socialism and Democracy*, Nova Iorque: Harper
- Staton, T. (2014), "The top 10 patent losses of 2015", <http://www.fiercepharma.com/special-report/top-10-patent-losses-of-2015>,
acedido em 10 de Abril de 2016.
- Sun Sentinel (2011), "Branded drug prices soar as generic pressure rises", http://articles.sun-sentinel.com/2011-03-25/news/sfl-brand-name-drug-prices-032511_1_drug-prices-brand-drugs-pfizer-inc-s-lipitor,
acedido em 12 de Julho 2016.
- Teva Pharmaceutical Industries Ltd. (2016), "Quarterly and Annual Reports", <http://ir.tevapharm.com/phoenix.zhtml?c=73925&p=irol-reportsAnnual>
,
acedido em 10 de Janeiro de 2016.
- The National Museum of American History (2016), http://americanhistory.si.edu/collections/object-groups/birth-of-biotech?ogmt_page=business-of-biotech&edan_start=0,
acedido em 28 de Abril de 2016.
- Weintraub, A. (2014), "Report: Drug prices skyrocketing, with no end in sight", <http://www.fiercepharma.com/sales-and-marketing/report-drug-prices-skyrocketing-no-end-sight>,
acedido em 12 de Junho 2016
- Wijaranakula, E. (2016), "Pfizer needs to be aggressive with M&A strategies, or else", <http://seekingalpha.com/article/3967862-pfizer-needs-aggressive-m-strategies->

[else?auth_param=1a9s7g:1bht7bu:3f3536ca80eab0ea2f94b99bb04868a6&uprof=80&dr=1](#), acedido em 28 de Abril de 2016.

União Europeia (2015), “Innovation Union Scoreboard 2015. Bélgica. União Europeia

Anexos

Tabela A. 1. Receitas dos produtos mais vendidos pela Pfizer Inc. (Pfizer, 2016).

(Receitas em Milhões de dólares)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Doenças cardiovasculares e metabólicas:													
Lipitor	9231,00	10862,00	12187,00	12886,00	12675,00	12401,00	11434,00	10733,00	9577,00	3948,00	2315,00	2061,00	1860,00
Norvasc	4336,00	4463,00	4706,00	4866,00	3001,00	2244,00	1973,00	1506,00	1445,00	1349,00	1229,00	1112,00	991,00
Accupril/Accuretic	706,00	665,00	294,00	266,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cardura	594,00	628,00	586,00	538,00	506,00	499,00	457,00	413,00	380,00	338,00	296,00	263,00	210,00
Glucotrol XL	331,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caduet	-	50,00	185,00	370,00	568,00	589,00	548,00	527,00	538,00	258,00	223,00	180,00	-
Chantix/Champix	-	-	-	101,00	883,00	846,00	700,00	755,00	720,00	670,00	648,00	647,00	671,00
Inspira	-	-	-	-	-	-	130,00	157,00	195,00	214,00	233,00	233,00	-
Fragmin	-	-	-	-	-	316,00	359,00	341,00	382,00	381,00	359,00	364,00	335,00
Tikosyn	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	119,00	141,00	179,00
Novos Produtos	-	50,00	185,00	471,00	1451,00	1751,00	1189,00	1253,00	577,00	595,00	352,00	141,00	179,00
Total	15198,00	16668,00	17958,00	19027,00	17633,00	16895,00	15601,00	14432,00	13237,00	7158,00	5422,00	5001,00	4246,00
Doenças do sistema nervoso central													
Zoloft	3118,00	3361,00	3256,00	2110,00	531,00	539,00	516,00	532,00	573,00	541,00	469,00	423,00	374,00
Lyrica	-	13,00	291,00	1156,00	1829,00	2573,00	2840,00	3063,00	3693,00	4158,00	4595,00	5168,00	4838,00
Neurontin	2702,00	2723,00	639,00	496,00	431,00	387,00	327,00	322,00	289,00	235,00	216,00	210,00	196,00
Geodon/Zeldox	353,00	467,00	586,00	758,00	854,00	1007,00	1002,00	1027,00	1022,00	353,00	194,00	-	-
Aricept	254,00	308,00	346,00	358,00	401,00	482,00	432,00	417,00	450,00	326,00	235,00	-	-
Xanax/Xanax XR	238,00	378,00	409,00	316,00	325,00	350,00	318,00	307,00	306,00	274,00	276,00	253,00	224,00
Relpax	85,00	169,00	233,00	286,00	315,00	321,00	326,00	323,00	341,00	368,00	359,00	382,00	352,00
Skelaxin)	-	-	-	-	-	-	-	-	203,00	223,00	-	-	-
Pristiq	-	-	-	-	-	-	82,00	466,00	577,00	630,00	698,00	737,00	715,00
Effexor	-	-	-	-	-	-	520,00	1718,00	678,00	425,00	440,00	344,00	288,00
FSME-IMMUN	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	104,00	-
Novos Produtos	-	-	-	-	-	-	602,00	2184,00	1255,00	1055,00	1138,00	-	104,00
Total	6750,00	7419,00	5760,00	5480,00	4686,00	5659,00	6363,00	8175,00	8132,00	7533,00	7482,00	7517,00	6987,00

Tabela A. 1 (Continuação). Receitas dos produtos mais vendidos pela Pfizer Inc. (Pfizer, 2016)

Receitas (em Milhões de dólares)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Artrite e dor													
Celebrex	1883,00	3302,00	1730,00	2039,00	2290,00	2489,00	2383,00	2374,00	2523,00	2719,00	2918,00	2699,00	830,00
Bextra	687,00	1286,00	61,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Arthrotec	-	-	-	-	-	-	270,00	250,00	242,00	-	-	-	-
Xeljans	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,00	114,00	308,00	523,00
Enbrel	-	-	-	-	-	-	378,00	3274,00	3666,00	3737,00	3774,00	3850,00	3333,00
Novos Produtos	-	-	-	-	-	-	648,00	3524,00	3908,00	3743,00	3888,00	308,00	523,00
Total	2570,00	4588,00	1669,00	2039,00	2290,00	2489,00	3031,00	5898,00	6431,00	6462,00	6806,00	6857,00	4686,00
Doenças infecciosas e respiratórias													
Zithromax /Zmax	2010,00	1851,00	2025,00	638,00	438,00	429,00	430,00	415,00	453,00	435,00	387,00	314,00	275,00
Diflucan	1176,00	945,00	498,00	435,00	415,00	373,00	281,00	278,00	265,00	259,00	242,00	220,00	181,00
Viracept	259,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Vfend	200,00	287,00	397,00	515,00	632,00	743,00	798,00	825,00	747,00	754,00	775,00	756,00	682,00
Zyvox	181,00	463,00	618,00	782,00	944,00	1115,00	1141,00	1176,00	1283,00	1345,00	1353,00	1352,00	-
Revatio	-	-	-	-	201,00	336,00	450,00	481,00	535,00	534,00	307,00	276,00	260,00
Prevenar/Prevenar 7	-	-	-	-	-	-	287,00	1253,00	488,00	399,00	-	-	-
Prevenar 13	-	-	-	-	-	-	-	2416,00	3657,00	3718,00	3974,00	4464,00	6245,00
Sulperazon	-	-	-	-	-	-	204,00	213,00	218,00	262,00	309,00	354,00	339,00
Unasyn	-	-	-	-	-	-	245,00	244,00	231,00	228,00	212,00	207,00	118,00
Dalacin/Cleocin	-	-	-	-	-	-	241,00	241,00	192,00	232,00	199,00	184,00	-
Tygacil	-	-	-	-	-	-	54,00	324,00	298,00	335,00	358,00	323,00	304,00
Zosyn/Tazocin	-	-	-	-	-	-	184,00	952,00	638,00	484,00	395,00	303,00	883,00
EpiPen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	263,00	273,00	294,00	339,00
Novos Produtos	-	-	-	-	201,00	336,00	1665,00	6124,00	6257,00	5921,00	5720,00	4758,00	339,00
Total	3826,00	3546,00	3538,00	2370,00	2630,00	2996,00	4315,00	8818,00	9005,00	9248,00	8784,00	9047,00	9626,00

Tabela A. 1 (Continuação). Receitas dos produtos mais vendidos pela Pfizer Inc. (Pfizer, 2016).

Receitas (em Milhões de dólares)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Urologia													
Viagra	1879,00	1678,00	1645,00	1657,00	1764,00	1934,00	1892,00	1928,00	1981,00	2051,00	1881,00	1685,00	1708,00
Detrol/Detrol LA	544,00	904,00	988,00	1100,00	1190,00	1214,00	1154,00	1013,00	883,00	761,00	562,00	201,00	
Toviaz	-	-	-	-	-	-	\$59,00	\$137,00	\$187,00	\$207,00	\$236,00	\$288,00	\$267,00
Novos Produtos	-	-	-	-	-	-	59,00	137,00	187,00	207,00	236,00	-	-
Total	2423,00	2582,00	2633,00	2757,00	2954,00	3148,00	3105,00	3078,00	3051,00	3019,00	2679,00	2174,00	1975,00
Oncologia													
Camptosar	299,00	554,00	910,00	903,00	969,00	563,00	-	-	-	-	-	-	-
Ellence	216,00	344,00	367,00	312,00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Aromasin	-	-	247,00	320,00	401,00	465,00	483,00	483,00	361,00	210,00	185,00	-	-
Sutent	-	-	-	219,00	581,00	847,00	954,00	1066,00	1187,00	1236,00	1204,00	1174,00	-
Inlyta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100,00	319,00	410,00	430,00
Xalkori	-	-	-	-	-	-	-	-	16,00	123,00	282,00	438,00	488,00
Ibrance	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	723,00
Novos Produtos	-	-	247,00	539,00	982,00	1312,00	1437,00	1066,00	16,00	223,00	601,00	848,00	1641,00
Total	515,00	898,00	1524,00	1754,00	1951,00	1875,00	1437,00	1549,00	1564,00	1669,00	1990,00	2022,00	1641,00
Oftalmologia													
Xalatan/Xalcom	623,00	1227,00	1372,00	1453,00	1604,00	1745,00	1737,00	1749,00	1250,00	806,00	589,00	495,00	399,00
Novos produtos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	623,00	1227,00	1372,00	1453,00	1604,00	1745,00	1737,00	1749,00	1250,00	806,00	589,00	495,00	399,00
Doenças endócrinas													
Genotropin	481,00	736,00	808,00	795,00	843,00	898,00	887,00	885,00	889,00	832,00	772,00	723,00	617,00
Familia Premarin	-	-	-	-	-	-	213,00	1040,00	1013,00	1073,00	1092,00	1076,00	1018,00
Novos Produtos	-	-	-	-	-	-	213,00	1040,00	1013,00	1073,00	1092,00	1076,00	1018,00
Total	481,00	736,00	808,00	795,00	843,00	898,00	1 100,00	1925,00	1902,00	1905,00	1864,00	1799,00	1635,00

Tabela A. 2. Receitas dos produtos mais vendidos pela Amgen Inc. (Amgen, 2016)

(Receitas em Milhões de dólares)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Doenças metabólicas													
Epogen - EUA	2434,70	2601,00	2455,00	2511,00	2489,00	2456,00	2569,00	2524,00	2040,00	1941,00	1953,00	2031,00	1856,00
Aranesp - EUA	979,90	1533,00	2104,00	2790,00	2154,00	1651,00	1251,00	1103,00	986,00	782,00	747,00	794,00	900,00
Aranesp - Internacional	563,90	940,00	1169,00	1331,00	1460,00	1486,00	1401,00	1383,00	1317,00	1258,00	1164,00	1136,00	1051,00
Sensipar/Mimpara	-	37,00	157,00	321,00	463,00	597,00	651,00	714,00	808,00	950,00	1089,00	1158,00	1415,00
Novos produtos	1543,80	2510,00	3430,00	321,00	463,00	597,00	-	-	-	-	-	-	-
Total	3978,50	5111,00	5885,00	6953,00	6566,00	6190,00	5872,00	5724,00	5151,00	4931,00	4953,00	5119,00	5222,00
Oncologia													
Neulasta -EUA	1175,70	1476,00	1900,00	2217,00	2351,00	2505,00	2527,00	2654,00	3006,00	3207,00	3499,00	3649,00	3891,00
Neulasta - Internacional	79,30	264,00	388,00	493,00	649,00	813,00	828,00	904,00	946,00	885,00	893,00	947,00	824,00
Neupogen - EUA	880,50	778,00	805,00	830,00	861,00	896,00	901,00	932,00	959,00	1007,00	1169,00	839,00	793,00
Neupogen - Internacional	386,20	397,00	799,00	383,00	416,00	445,00	387,00	354,00	301,00	253,00	226,00	320,00	256,00
Vectibix	-	-	-	39,00	170,00	-	-	288,00	322,00	359,00	389,00	505,00	549,00
XGEVA - EUA	-	-	-	-	-	-	-	8,00	343,00	644,00	764,00	857,00	1006,00
XGEVA - Internacional	-	-	-	-	-	-	-	0,00	8,00	104,00	255,00	364,00	399,00
Kyprolis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	73,00	331,00	512,00
BLINCYTO	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,00	-
Novos produtos	1255,00	1740,00	2288,00	2749,00	170,00	-	-	296,00	351,00	748,00	1092,00	1555,00	512,00
Total	2521,70	2915,00	3892,00	3962,00	4447,00	4659,00	4643,00	5140,00	5885,00	6459,00	7268,00	7815,00	8230,00

Tabela A. 2 (Continuação). Receitas dos produtos mais vendidos pela Amgen Inc. (Amgen, 2016).

Receitas (em Milhões de dólares)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Alterações esqueléticas/articulações e doenças auto-imunes													
Enbrel - EUA	1253,70	1827,00	2470,00	2736,00	3052,00	3389,00	3283,00	3304,00	3458,00	4236,00	4256,00	4404,00	5099,00
Enbrel - Internacional	46,30	73,00	103,00	143,00	178,00	209,00	210,00	230,00	243,00	-	295,00	284,00	265,00
Nplate	-	-	-	-	-	-	-	229,00	297,00	368,00	427,00	469,00	525,00
Prolia -EUA	-	-	-	-	-	-	-	26,00	130,00	292,00	462,00	625,00	837,00
Prolia - Internacional	-	-	-	-	-	-	-	7,00	73,00	180,00	282,00	405,00	475,00
Novos produtos	-	-	-	-	-	-	-	262,00	500,00	840,00	744,00	1030,00	
Total	1300,00	1900,00	2573,00	2879,00	3230,00	3598,00	3493,00	3796,00	4201,00	5076,00	5722,00	6187,00	7201,00
Outros produtos	68,20	-	-	64,00	68,00	240,00	343,00	-	58,00	173,00	246,00	206,00	291,00

Tabela A. 3. Receitas dos produtos mais vendidos pela Teva Pharmaceutical Industries Limited (Teva, 2016).

(Receitas em Milhões de dólares)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Doenças neurológicas e sistema nervoso central													
Copaxone	720,00	936,00	1176,00	1414,00	1713,00	2265,00	2665,00	2958,00	3570,00	3996,00	4328,00	4237,00	4023,00
Agilect/Azilect	-	-	-	44,00	120,00	175,00	179,00	244,00	290,00	330,00	371,00	428,00	384,00
Provigil	-	-	-	-	-	-	-	-	350,00	417,00	91,00	-	-
Nuvigil	-	-	-	-	-	-	-	-	86,00	347,00	320,00	388,00	373,00
Outros	-	-	-	-	-	-	-	-	-	374,00	435,00	522,00	433,00
Novos produtos	-	-	-	44,00	120,00	175,00	179,00	244,00	436,00	1138,00	846,00	910,00	806,00
Total	720,00	936,00	1176,00	1458,00	1833,00	2440,00	2844,00	3202,00	4296,00	5464,00	5545,00	5575,00	5213,00
Genéricos													
Medicamentos Genéricos	2165,00	3340,00	3527,00	5833,00	6224,00	7201,00	7899,00	9266,00	9449,00	9589,00	9214,00	9090,00	8798,00
IFAs	371,00	501,00	524,00	587,00	561,00	603,00	565,00	641,00	747,00	796,00	692,00	724,00	748,00
Novos produtos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	2536,00	3841,00	4051,00	6420,00	6785,00	7804,00	8464,00	9907,00	10196,00	10385,00	9906,00	9814,00	9546,00
Biofarmacêuticos	-	20,00	-	30,00	50,00	63,00	74,00	112,00	-	-	-	-	-
Novos produtos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	-	20,00	-	30,00	50,00	63,00	74,00	112,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Drogas para doenças respiratórias/Inalados (Ivax Corporation)													
Outros	-	-	-	500,00	740,00	778,00	118,00	101,00	138,00	153,00	148,00	193,00	188,00
ProAir	-	-	-	-	-	-	455,00	396,00	436,00	406,00	429,00	478,00	549,00
Qvar	-	-	-	-	-	-	202,00	250,00	305,00	297,00	328,00	286,00	392,00
Novos produtos	-	-	-	-	-	-	657,00	646,00	741,00	703,00	757,00	-	-
Total	-	-	-	500,00	740,00	778,00	775,00	747,00	879,00	856,00	905,00	957,00	1129,00

Tabela A. 3 (Continuação). Receitas dos produtos mais vendidos pela Teva Pharmaceutical Industries Limited (Teva, 2016).

Receitas (em Milhões de dólares)	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Saúde feminina (Barr)	-	-	-	-	-	-	357,00	374,00	438,00	448,00	463,00	504,00	461,00
Novos produtos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Total	-	-	-	-	-	-	357,00	374,00	438,00	448,00	463,00	504,00	461,00
Oncologia													
Treanda	-	-	-	-	-	-	-	-	131,00	608,00	709,00	767,00	741,00
Outros	-	-	-	-	-	-	-	74,00	137,00	252,00	296,00	413,00	460,00
Novos produtos	-	-	-	-	-	-	-	-	131,00	608,00	709,00	767,00	741,00
Total	-	-	-	-	-	-	-	74,00	268,00	860,00	1005,00	1180,00	1201,00
Outros produtos com marca	-	-	-	-	-	-	355,00	458,00	497,00	522,00	364,00	344,00	334,00
Total	-	-	-	-	-	-	355,00	458,00	497,00	522,00	364,00	344,00	334,00